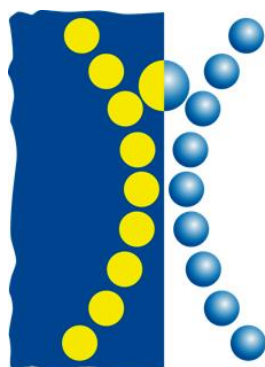


Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra



Mestrado em Farmácia

Especialização em Farmacoterapia Aplicada

TRABALHO DE PROJETO ORIGINAL II

UTILIZAÇÃO DAS ESTATINAS E O SEU IMPACTO NA PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULAR

Patrícia Cruz Martins

Coimbra, Novembro 2014

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

Mestrado em Farmácia

Especialização em Farmacoterapia Aplicada

TRABALHO DE PROJETO ORIGINAL II

UTILIZAÇÃO DAS ESTATINAS E O SEU IMPACTO NA PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULAR

Aluna: **Patrícia Cruz Martins**

Orientador: Rui Santos Cruz

Coimbra, Novembro 2014

Agradecimentos

Quero aproveitar este espaço para agradecer:

Ao Mestre Rui Cruz meu orientador, pela sua dedicação, empenho e disponibilidade, que sempre esteve presente e que nunca me deixou desistir.

Aos meus pais pelo apoio e força sempre constante.

Ao meu amigo Carlos Santos pela sua ajuda, paciência, compreensão, motivação e carinho, por estar sempre ao meu lado.

Aos meus amigos Luís de Oliveira e Carina Leiria pela vossa amizade, que me acompanharam incondicionalmente, em todos os bons e maus momentos e que sempre me incentivaram ao longo do percurso académico e pessoal.

Ao Dr. João Martins pela sua dedicação e ajuda que demonstrou.

E a todos que contribuíram de alguma forma para que este desafio pudesse chegar ao fim.

Resumo

Introdução: As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em Portugal. Apesar das taxas de óbitos terem vindo progressivamente a descer, são ainda valores preocupantes em termos de saúde pública. Neste particular, o papel da dislipidémia na patogénese das doenças cardiovasculares, está bem documentado. Das várias classes de fármacos utilizadas para reduzir os níveis de colesterol, as Estatinas assumem especial importância na redução das co-morbilidades das doenças cardiovasculares.

Assim, o objectivo deste trabalho, consiste em analisar as taxas de prevalência das doenças cardiovasculares e as co-morbilidades associadas ao uso de Estatinas no período de 2000-2013.

Métodos: Este estudo é de natureza epidemiológica, de cunho descritivo, tendo a análise retrospectiva incidido sobre os dados das doenças cardiovasculares e os consumos das estatinas em Portugal no período de 2000-2013.

Resultados: O número de óbitos por doenças do aparelho circulatório entre 2000 e 2012 apresentou, um decréscimo de 19,8% de óbitos. O número de embalagens de Estatinas dispensadas entre o mesmo período representou um aumento de 489%. A sinvastatina é a substância mais dispensada.

Conclusão: O benefício da utilização das Estatinas e o seu impacto nas doenças do aparelho circulatório tem superado, o risco associado. Contudo haverá muito, para ser investigado em relação às reacções adversas das Estatinas.

Palavras-chave: *Doença cardiovascular, estatinas, reacções adversas, dislipidémia.*

Abstract

Introduction: The cardiovascular diseases are the main reason for dead in Portugal. Although the mortality rate has been progressively decreasing, there are still worrying values when it comes to public health. In this specific case, the role of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease is well documented. From the variety of group of medicines used to reduce the levels of cholesterol, statins has a special importance in the reduction of co-morbidities of cardiovascular diseases.

Therefore, the aim of this work is to analyse the prevalence rates of cardiovascular diseases and the co-morbidities related to the use of Statins during the period 2000-2013.

Methods: The nature of this study is epidemiologic, descriptive, with a retrospective analyse on the data from cardiovascular disease and consume of Statins in Portugal during the period 2000-2013.

Results: The number of deaths by disease of circulatory system between 2000 and 2013 shown a decrease of 19,8% of deaths. The number of packages of Statins dispensed between the same period raised 489%. Simvastatin is the molecule more prescribed.

Conclusion: The advantage of Statins use and its impact on the circulatory system have overcome the risk associated to it consume. However, there is a lot to be researched on the possible adverse reactions of Statins.

Keywords: *Cardiovascular disease, Statins, adverse reactions, dyslipidaemias.*

Índice

Agradecimentos.....	3
Resumo.....	4
Abstract	5
Lista de figuras.....	8
Lista de siglas.....	9
Lista de tabelas	10
Introdução	11
Metodologia	13
1. Dislipidémias.....	14
1.1 Lípidos e lipoproteínas.....	14
1.2 Tipos de dislipidémias.....	15
1.3 Dislipidémias e doenças cardiovasculares	16
2. Estatinas	18
2.1 História das Estatinas.....	18
2.2 Indicações terapêuticas das Estatinas	21
2.3 Mecanismo de acção	22
2.4 Farmacocinética.....	25
2.5 Interação medicamentosa	28
2.6 Reacções adversas das Estatinas	29
2.6.1 Hepatotoxicidade.....	29
2.6.2 Problemas musculares	31
2.6.3 Alterações renais.....	33
2.6.4 Diabetes Mellitus	34
2.6.5 Alterações cognitivas	35
2.6.6 Doença pulmonar intersticial	35
2.6.7 Efeitos cutâneos.....	35
2.7 Efeitos Pleiotrópicos	36

2.7.1	Função endotelial.....	36
2.7.2	Inflamação vascular.....	36
2.7.3	Demência.....	37
2.7.4	Efeitos cardíacos	37
2.7.5	Neoplasias.....	38
2.7.6	Outros efeitos pleiotrópicos	39
3.	Evolução das doenças Cardiovasculares e do consumo de Estatinas em Portugal	41
3.1	Principais causas de morte em Portugal: 1988-2011	41
3.2	Óbitos gerais das doenças do aparelho circulatório: 2000 - 2012	42
3.3	Evolução do consumo de antidislipidémicos: 2000-2012	45
3.4	Evolução do consumo de Estatinas por substância activa: 2000 - 2012.....	46
4.	Conclusão	49
5.	Referências bibliográficas.....	52
	Anexos.....	57

Lista de figuras

Figura 1 – Estrutura química das Estatinas

Figura 2 – Os mecanismos de acção da estatina

Lista de siglas

ALT – Alanina aminotransferase

Apo B – Apoproteína B

AST – Aspartato aminotransferase

ATP – Trifosfato de adenosina

AVC – Acidente vascular cerebral

C-LDL – Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

CoQ10 – Coenzima Q10 / Ubiquinona

CPK – Creatina fosfocinase

CYP – Citocromo P450

DCV – Doenças Cardiovasculares

DIC – Doença isquémica do coração

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

eNOS – Enzima óxido nítrico sintase

FDA – Food and drug administration

HDL - Lipoproteínas de alta densidade ou High Density Lipoproteins

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IDL - Lipoproteína de densidade intermédia ou Intermediate Density Lipoproteins

JUPITER – Justification for the use of statin in primary prevention

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade ou Low density Lipoproteins

LSN – Limite superior do normal

NO – Óxido Nítrico

SNS – Serviço Nacional de Saúde

STEROL – Sterol and retinol binding protein

VLDL – Lipoproteínas de muita baixa densidade ou Very Low Density Lipoproteins

Lista de tabelas

Tabela 1 – Características das principais lipoproteínas

Tabela 2 – Classificação de hiperlipidémia de Fredrickson

Tabela 3 – Eficácia comparativa das diferentes Estatinas em várias fracções lipídicas

Tabela 4 – Características farmacocinéticas das Estatinas

Tabela 5 – Inibidores e indutores da via do citocromo P450

Tabela 6 – Diferenças farmacocinéticas entre as estatinas

Introdução

As doenças cardiovasculares (DVC) são a principal causa de morte a nível global. Anualmente, morrem mais pessoas de doenças cardiovasculares do que qualquer outra causa de morte (WHO, 2011).

Estima-se que 17,3 milhões de pessoas morreram de DCV em 2008, representando 30% de todas as mortes globais. Dessas mortes, cerca de 7,3 milhões foram devido a doença cardíaca coronária e 6,2 milhões foi por acidente vascular cerebral (AVC) (WHO a), 2011).

Estima-se que o número de pessoas que irão morrer por DCV, principalmente de doenças cardíacas e AVC, vai atingir os 23,3 milhões em 2030 (Mathers CD, 2006).

Na Europa, as doenças cardiovasculares continuam a ser a primeira causa de morte em ambos os sexos, correspondendo a 50% da mortalidade total e ultrapassando todas as formas de cancro combinadas (Ferreira, 2013).

Em Portugal, o problema da morbilidade e mortalidade das DCV é também relevante, não só no que respeita à doença coronária como particularmente no que concerne ao AVC. A incidência é das mais elevadas em todo o mundo, em consequência da modificação dos estilos de vida e do aumento da prevalência dos fatores de risco cardiovasculares. As DCV como o enfarte e os acidentes vasculares cerebrais, constituem a principal causa de morte em Portugal. Em 2010, morreram mais de 40 mil pessoas, o que representa cerca de um terço da mortalidade total (Cortez-Dias N. et al., 2013).

A DCV engloba três entidades distintas, as quais podem coexistir no mesmo doente:

- A doença coronária, compreendendo a angina pectoris, o enfarte agudo do miocárdio (EAM), a morte súbita coronária e a insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
- A doença cerebrovascular, que inclui o AVC e o acidente isquémico transitório;
- A doença arterial periférica, definida como claudicação intermitente e suas complicações isquémicas (Carneiro A. V. et al., 2004).

As DCV podem ter várias etiologias, sendo consideradas as mais relevantes a idade, os hábitos tabágicos, as dislipidémias, a hipertensão arterial, a diabetes e a hereditariedade (Braunwald, 2006).

Como se verifica, as dislipidémias e em particular a hipercolesterolemia é um importante fator na patogénese das DCV de natureza aterosclerótica.

Apesar da dieta preconizada e do exercício físico aconselhado, nem sempre se consegue uma redução significativa das concentrações do colesterol, pelo que frequentemente é recomendável o recurso a fármacos (INFARMED. IP, 2012).

Atualmente, milhões de doentes em todo o mundo tomam medicamentos para a hipercolesterolemia e dislipidemias. O colesterol elevado que caracteriza a hipercolesterolemia e as dislipidemias, podem conduzir a muitas DCV, incluindo enfartes e AVC (Brunton L. L., 2007) (Campo & Carvalho, 2007).

O tratamento da dislipidemia e em particular da hipercolesterolemia, assumiu nos últimos anos uma importância renovada pela introdução na prática clínica dos inibidores da redutase 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), as conhecidas Estatinas (INFARMED. IP, 2012).

As estatinas são atualmente, os agentes mais efetivos e mais bem tolerados para o tratamento da dislipidemia. Como atrás se referiu, estes fármacos são inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, que catalisa uma etapa inicial e limitante de velocidade na biossíntese de colesterol (Brunton L. L., 2007).

Face ao aumento contínuo verificado nas prescrições de antidislipidémicos, particularmente das estatinas, julgamos pertinente desenvolver este estudo com os seguintes objetivos:

1. Analisar as taxas de doenças cardiovasculares entre 2000-2013;
2. Analisar o consumo e utilização das Estatinas entre 2000-2013;
3. Analisar as co-morbilidades associadas ao uso de Estatinas entre 2000-2013.

Metodologia

Foi feito um estudo de natureza epidemiológica, de cunho descritivo, entre 2000 – 2013 com o objectivo de verificar a utilização das estatinas e a sua relação com a prevalência das doenças cardiovasculares em Portugal.

Para isso, foram analisados retrospectivamente os dados das doenças cardiovasculares e os consumos das estatinas em Portugal neste período temporal.

A recolha destes dados foi realizada a partir de bases de dados oficiais, após pedido prévio e devidamente autorizados.

Estruturalmente o presente trabalho divide-se em três partes. Na primeira parte foi realizada uma revisão geral sobre lípidos e tipos de dislipidémias relacionadas com as doenças cardiovasculares. Numa segunda parte foram abordadas as Estatinas, a sua descoberta, o seu mecanismo de acção, farmacocinética, indicação terapêutica, efeitos adversos, efeitos pleiotrópicos e interacções medicamentosas. Na última parte foram analisadas algumas das doenças cardiovasculares mais prevalentes, bem como o consumo de Estatinas em Portugal.

Por último, iremos analisar as possíveis evidências de eventos adversos relacionados com o uso de estatinas.

Finalmente, discutiremos os resultados destas análises e respectivas conclusões do trabalho.

1. Dislipidémias

1.1 Lípidos e lipoproteínas

O colesterol é um componente esteróide da membrana celular e um precursor importante dos androgénios, estrogénios, progesterona e adrenocorticóides. A primeira etapa da biossíntese de colesterol no organismo é realizada pela associação de três moléculas de acetil-Coenzima A (acetil-CoA) para formação de HMG-CoA. A conversão seguinte de HMG-CoA em ácido mevalónico é catalisada pela enzima HMG-CoA redutase e representa a etapa mais importante de controlo da biossíntese de colesterol no organismo (Campo & Carvalho, 2007).

É uma substância orgânica presente na maior parte dos tecidos e tumores do organismo humano. O colesterol entra na constituição das lipoproteínas do sangue sob a forma livre ou de ésteres. A sua origem é endógena e exógena. A biossíntese do colesterol faz-se em todas as células vivas, em particular no fígado e no córtex supra-renal. No sangue, o colesterol é veiculado pelos triglicéridos e pelas lipoproteínas (Cruz, 2009).

As lipoproteínas plasmáticas são partículas esféricas macromoleculares, que possuem no seu interior um núcleo hidrófobo contendo os triglicéridos e ésteres de colesterol (Rensen, 2001).

O seu exterior é constituído por fosfolípidos que são responsáveis pela estabilidade da partícula, colesterol não esterificado e proteínas específicas, as apoproteínas, que condicionam a ligação da partícula lipoproteica a enzimas específicas ou a transportadores das membranas celulares (Rensen, 2001) (Guimarães S., 2006) (German J. et al., 2006).

As lipoproteínas diferem umas das outras na composição lipídica nas apoproteínas, na densidade e no tamanho (Guimarães S., 2006).

As apoproteínas são agrupadas por função em quatro classes A, B, C e E (German J. et al., 2006).

As lipoproteínas são classificadas em cinco principais classes (Tabela 1):

- Quilomicra
- Lipoproteína de muito baixa densidade (Very Low Density Lipoproteins - VLDL)
- Lipoproteína de densidade intermédia (Intermediate Density Lipoproteins - IDL)
- Lipoproteína de baixa densidade (Low Density Lipoproteins - LDL)

- Lipoproteína de alta densidade (High Density Lipoproteins - HDL)

Tabela 1 - Características das principais Lipoproteínas.

Características	Quilomicra	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densidade	<0.96	0.96-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Diâmetro	75-1200	30-80	25-35	19-25	5-12
Local de síntese	Intestino	Fígado	Catabolismo das VLDL	Catabolismo das VLDL	Intestino, Fígado, plasma
Apoproteínas	A-I,II, IV B -48 C-I,II,III E	B-100 C-I,II,III E	B-100 C-II,III E	B-100	A-I,II,IV C-I,II,III E
Composição (%)					
Triglicéridos	80-85	45-65	20-50	4-8	2-7
Fosfolípidos	3-6	15-20	15-25	18-24	26-32
Éster de colesterol	2-4	6-10	65	45-50	15-20
Colesterol	1-3	4-8	20-40	6-8	3-5
Proteínas	1-2	6-10	18	18-22	45-55

Adaptado de (Rensen, 2001), (Brunton L. L., 2007), (Guimarães S., 2006), (Carvalho e Silva, 2000).

1.2 Tipos de dislipidémias

A classificação tradicional da hiperlipidémia segundo Fredrickson (Tabela 2), divide esta situação clínica em seis grupos de acordo com os padrões de aumento de lípidos e lipoproteínas: I, IIa, IIb, III, IV e V. A classificação da dislipidémia em dois grupos: primárias e secundárias (Soca, 2009) (Carvalho e Silva, 2000).

A dislipidémia primária responde a mutações genéticas (alterações na sequência de bases nitrogenadas do DNA) e são suspeitos quando os sinais de dislipidémia ocorrem em crianças ou em doentes ateroscleróticos prematuros (menos de 60 anos) e os níveis de colesterol no sangue acima 6,2 mmol/L (Soca, 2009).

A dislipidémia secundária constitui a maioria dos casos de dislipidémia no adulto. A causa mais comum é um estilo de vida sedentário, com alta ingestão de gorduras saturadas e colesterol. Outras causas podem ser, a diabetes *mellitus* tipo 2, o consumo excessivo de álcool, insuficiência renal crónica, hipotireoidismo, cirrose hepática e fármacos primários, tais como tiazidas, retinóides, antiretrovirais, estrogénios, progesterona e glicocorticóides (Soca, 2009).

Tabela 2 - Classificação de hiperlipidémia de Fredrickson.

Tipo (Fenótipo)	Lipoproteínas acumuladas	Colesterol Total	Triglicéridos
I	Quilomicra	Aumentado	Fortemente aumentado
Ila	LDL	Fortemente aumentado	Normal
Ilb	LDL e VLDL	Fortemente aumentado	Fortemente aumentado
III	IDL	Aumentado	Aumentado
IV	VLDL	Normal a aumentado	Fortemente aumentado
V	Quilomicra e VLDL	Aumentado	Fortemente aumentado

Adaptado de (Saraiva, 2002), (Carvalho e Silva, 2000), (Soca, 2009).

1.3 Dislipidémias e doenças cardiovasculares

As DCV são um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos e que incluem:

- Doença cardíaca coronária – doenças dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco.
- Doença cerebrovascular – doença dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.
- Doença arterial periférica – doenças dos vasos sanguíneos que fornecem os braços e pernas.
- Doença reumática – danos no músculo do coração e válvulas cardíacas de febre reumática, causada por bactérias estreptocócicas.
- Doença congénita – malformações do coração estrutura existente no momento do nascimento.
- Trombose venosa profunda e embolia pulmonar – coágulos de sangue nas veias das pernas, o que pode desalojar e passar ao coração e os pulmões.

A maioria das DCV, podem ser prevenidas, abordando factores de risco como o tabagismo, dieta pouco saudável, obesidade, inactividade física, pressão arterial elevada, diabetes e dislipidémia.

As DCV são a principal causa de morte no mundo, mais pessoas morrem anualmente de DCV do que qualquer outra causa de morte.

A dislipidémia é um factor de risco relevante para DCV, já que o colesterol é um elemento essencial na composição da placa de ateroma.

Encontra-se claramente demonstrada a relação entre os níveis de colesterolémia e o risco de doença coronária ou doença cerebrovascular. Estima-se que a hipercolesterolémia esteja implicada em 56% da ocorrência de doença coronária e 18% da ocorrência de doença cardiovascular.

Por outro lado, tem sido demonstrado que a diminuição dos níveis de colesterol total e da sua fracção de baixo peso molecular (colesterol-LDL), nomeadamente com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), reduz a incidência de DCV (prevenção primária e diminui o risco da sua recorrência (prevenção secundária) (Cortez-Dias N. et al., 2013).

As estatinas são, pois, uma classe bem estabelecida de medicamentos para o tratamento de hipercolesterolémia e os membros desta classe têm sido largamente utilizados para reduzir o risco de doenças cardiovasculares e da morbilidade e mortalidade em pacientes com ou em risco de doença cardíaca coronária (Bellosta S. et al., 2004).

2. Estatinas

2.1 História das Estatinas

A história das estatinas começa com as pesquisas de Akira Endo, jovem investigador da empresa Sankyo, que identificou uma nova enzima para a remoção de pectinas que contaminavam vinhos e sidras. Em 1958, descobriu que o fungo, *Coniothyrium diplodiella*, era um produtor poderoso desta enzima. Face à relevância desta descoberta para a indústria de bebidas, um ano mais tarde esta nova enzima foi comercializada (Endo, 2010).

Esta conquista foi comercialmente útil para a Sankyo e a empresa recompensou Akira Endo oferecendo-lhe uma bolsa para estudar o metabolismo dos fosfolípidos no laboratório de Bernard Horecker no Albert Einstein Medical College, em Nova Iorque.

Enquanto vivia em Nova Iorque, ficou muito surpreso com o grande número de idosos e pessoas com excesso de peso e pelos ricos hábitos alimentares dos norte-americanos em comparação com o dos japoneses. Na área residencial do Bronx, onde morava, havia muitos casais de idosos que viviam sozinhos e muitas vezes via a ambulância a levar uma pessoa idosa, que tinha sofrido um ataque cardíaco ao hospital. Naquela época, a doença cardíaca coronária era a principal causa de morte nos Estados Unidos e o número de pacientes com hipercolesterolemia, excedia os 10 milhões, um precursor para a doença cardíaca coronária (Endo, 2010).

Depois de voltar para Tóquio em 1968, a Sankyo Research Laboratories deu-lhe a oportunidade de trabalhar num projeto à sua escolha. Nesta altura a área de grande investigação eram os antibióticos. Os estudos à volta dos antibióticos foram mostrando a inibição de tipos diferentes de enzimas, não só em células bacterianas, mas também em células de mamíferos. Embora não tinham sido previamente isolado quaisquer metabolitos que inibiram as enzimas envolvidas na síntese de colesterol, especulou-se que os fungos, como bolores e cogumelos, produziram antibióticos que inibem a HMG-CoA redutase e que seriam, portanto, letal para esses micróbios. Nesta altura, a HMG-CoA redutase foi ensaiada principalmente pela medição da incorporação de radioactividade a partir de (¹⁴C) HMG-CoA para mevalonato (Endo, 2010).

Em Abril de 1971, Endo inspirado pelo sucesso de Fleming, iniciou o seu projecto em caldos de cultura de milhares de fungos e depois um ano mais tarde, em 3800 cepas de fungos, descobriu que um caldo de cultura de fungos mostrou uma actividade inibitória potente. O princípio activo acabou por ser conhecido, como a substância citrinina.

A citrinina inibiu fortemente HMG-CoA redutase e, além disso, reduziu os níveis de colesterol sérico em ratos. No entanto, a pesquisa foi suspensa devido à sua toxicidade para os rins. No entanto, a experiência com citrinina deu a esperança e coragem para que pudessem ser capazes de descobrir melhores substâncias activas num futuro próximo.

Em 1973, Michael Joseph Brown e Goldstein demonstraram que em culturas de fibroblastos de pacientes com hipercolesterolemia familiar, a regulação da HMG-CoA redutase foi parcialmente ou completamente perdida, resultando numa elevada actividade de redutase do mesmo na presença de menor lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Como esperado, a compactina inibiu fortemente a síntese de esteróis a partir de acetil-CoA em uma variedade de células de mamíferos em cultura, funcionando tão bem em células de doentes com hipercolesterolemia familiar, como o fez em células normais (Stossel, 2008) (Steinberg, 2006).

Ao retomar à sua actividade de pesquisa na Sankyo, Akira Endo teve como projecto analisar actividade inibidora da biossíntese de colesterol, avaliando de forma regular a influência do caldo de cultura de 6000 extractos de fungos sobre a síntese de colesterol, utilizando como modelo membranas de fígado de rato que convertiam acetato radioactivo em colesterol.

Em Julho de 1973, a partir da espécie *Penicillium citrinum*, um fungo que atinge a laranja Japonesa, Endo identificou dois compostos, o ML-236A e o ML-236B, e demonstrou que o composto ML-236B, posteriormente denominado compactina ou mevastatina, em baixas concentrações inibia competitivamente a HMG-CoA redutase, enzima chave na síntese de colesterol endógeno.

A primeira estatina estudada em seres humanos foi então, a compactina, renomeada mevastatina, que demonstrou o potencial terapêutico dessa classe de fármacos.

A HMG-CoA redutase é a enzima controladora da velocidade na síntese do colesterol, havendo semelhanças estruturais entre a compactina e inibidores da HMG-CoA.

A compactina é um inibidor muito potente da HMG-CoA redutase e o seu mecanismo de ação, tal como sugerido pela sua estrutura, era de um inibidor competitivo.

Em Agosto de 1980, a Sankyo interrompeu o desenvolvimento clínico da compactina, porque o medicamento causou linfoma em cães que receberam doses surpreendentemente elevadas de 100 ou 200mg /kg/dia durante 2 anos (Endo, 2010) (Steinberg, 2006).

Os resultados mostraram, os efeitos indesejáveis da compactina em cães e macacos e inspirou muitas empresas farmacêuticas para começar a procurar outra estatina.

Em Julho de 1976 Roy Vagelos, presidente da Merck Research Laboratories, assinou um acordo de confidencialidade com Sankyo das amostras obtidas da compactina (Steinberg, 2006).

Os investigadores da Merck confirmaram essas descobertas e ficaram admirados com a potência do fármaco. Sob a direcção de Alfred Albert, Merck partiu para encontrar as suas próprias estatinas e em Fevereiro de 1979 isolou uma estatina muito semelhante a compactina na estrutura química, chamada mevinolina, a partir do fungo *Aspergillus terreus*.

Endo continuando no seu trabalho sobre inibidores da redutase, descobriu outra estatina a partir de culturas de *Monascus ruber*, a monacolina K, e confirmou que a monacolina K e a lovastatina eram o mesmo composto. O fármaco mostrou-se na actividade de redução do colesterol LDL com poucos efeitos colaterais.

O laboratório Merck começou com testes clínicos em larga escala de lovastatina em pacientes de alto risco e estudos de toxicidade a longo prazo em cães em 1984.

O fármaco reduziu os níveis de colesterol e foi bem tolerado. Em Novembro de 1986, a Merck enviou para o Food and Drug Administration (FDA) e a lovastatina recebeu aprovação do FDA para se tornar a primeira estatina comercial em Setembro de 1987. Em 1985, Brown e Goldstein receberam o prémio Nobel de fisiologia e medicina por suas descobertas sobre a regulação do metabolismo do colesterol.

A indústria farmacêutica tem realizado testes continuamente nas moléculas das estatinas, de forma a melhorá-las. Após a lovastatina seguiu-se a fluvastatina, a pravastatina e a sinvastatina.

Em 1996 e 1997 foram introduzidos os novos derivados sintéticos, a atorvastatina e a cerivastatina. Em 2001 a cerivastatina foi retirada do mercado pela incidência de casos de rabdomiólise que provocaram a morte a mais de 100 pessoas (Endo, 2010) (Stossel, 2008).

Em 2002 a atorvastatina foi o fármaco mais vendido do mundo.

Mais recentemente, em 2003, foi introduzida no mercado a estatina que alegadamente apresenta uma maior eficácia a rosuvastatina.

As estatinas estão assim no pódio dos medicamentos mais vendidos, encontrando-se em segundo lugar, logo após os fármacos para o tratamento de neoplasias.

A mais recente estatina a chegar ao mercado, é a pitavastatina, cujos ensaios clínicos demonstraram uma enorme eficácia na redução dos níveis de colesterol, tendo sido aprovada em 2009 pela FDA na dose no máximo de 4mg (Tobert, 2003).

2.2 Indicações terapêuticas das Estatinas

Existem várias classes de medicamentos modificadores de lípidos, tais como os fibratos (Bezafibrato, Ciprofibrato, Etofibrato, Fenofibrato, Gemfibrozil), os inibidores selectivos da absorção do colesterol (Ezetimiba) e outros (Ácido nicotínico, Ácido Nicotínico+Larariprant, Colestiramina, Ésteres etílicos 90 do ácido ómega-3, Multivitaminas+Ácido Linoleico+Lecitina, Sinvastatina+Ezetimiba) (INFARMED. IP, 2012) (Schachter, 2005).

Mas o antidislipidémico mais prescrito é a HMG-CoA redutase, mais vulgarmente conhecido como estatinas (Schachter, 2005) (Elmore, 2010).

Os inibidores da HMG-CoA redutase, ganharam popularidade desde sua capacidade para reduzir eficazmente os níveis de colesterol nos pacientes com doença cardiovascular (Elmore, 2010).

As estatinas actuam no sentido de reduzir o LDL-colesterol ao inibirem competitivamente a HMG-CoA redutase. O efeito desta diminuição do nível de colesterol intracelular leva os hepatócitos a aumentarem a produção de receptores para o LDL-colesterol, o que aumenta a depuração de LDL-colesterol do organismo.

Apresentam um perfil de efeitos secundários favorável, os eventos adversos que ocorrem mais frequentemente são a elevação das enzimas hepática e a miopatia. Raramente, as estatinas podem induzir rabdomiólise que pode precipitar uma insuficiência renal aguda (Elmore, 2010).

As estatinas foram comercializadas pela primeira vez em Portugal em 1994 e os genéricos de Estatinas introduzidos no mercado em 2002 (Seabra-Gomes, 2007).

As estatinas são os agentes hipolipemiantes mais efectivos e mais bem tolerados para o tratamento da dislipidémia (Brunton, 2007).

São os medicamentos de primeira escolha em hipercolesterolemia e dislipidémia mista em pacientes com predominância de aumento de colesterol (Alfonso J., 2013).

Exercem os seus efeitos através da inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese de colesterol, levando a uma redução do colesterol tecidual e um consequente aumento na expressão dos receptores de LDL (Fonseca F., 2005).

As estatinas, em associação com a dieta, contrariam o processo de aterosclerose que desencadeia as doenças cardiovasculares. Diminuem o número de episódios coronários agudos (EAM, angina instável), a necessidade de revascularizações e o número de mortes de causa coronária (Guimarães S., 2006).

Actualmente estão disponíveis sete estatinas (Tabela 3). Em geral, as estatinas são consideradas como uma classe extremamente segura e bem tolerada de fármacos, apesar de a cerivastatina ter sido retirada do mercado em 2001.

Tabela 3: Eficácia comparativa das diferentes Estatinas em várias fracções lipídicas

	Atorv.	Ceriv.	Fluv.	Lov.	Prav.	Sinv.	Rosuv.	Pitav.
Redução de LDL-C (%)*	50	28	24	34	34	41	63	48
Aumento de HDL-C (%)*	6	10	8	9	12	12	10	Nenhum efeito relatado
Redução de triglicéridos (%)*	29	13	10	16	24	18	28	23

*Este efeito foi induzido em pacientes com hipercolesterolemia por uma dose diária de 40 mg de atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina e rosuvastatina para 4 mg e 0,3 mg de cerivastatina. LDL-C (colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-C (colesterol de lipoproteína de alta densidade) (Schachter, 2005).

2.3 Mecanismo de acção

As estruturas químicas das diferentes estatinas, conferem-lhes consideráveis diferenças nos mecanismos de acção. Especificamente, no que se refere às propriedades farmacocinéticas, bem como ao coeficiente de hidrofiliabilidade, via hepática de metabolização (especialmente do citocromo P450 e isoenzimas), tempo semi-vida e eficácia na redução lipídica.

As estatinas podem diferir na capacidade de interacção com outros fármacos que utilizam a mesma via de metabolização. Muitos efeitos pleiotrópicos (melhoria da disfunção endotelial, aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), propriedades antioxidantes, inibição da resposta inflamatória) têm sido relatados com estes fármacos (Fonseca F., 2005).

A pravastatina, lovastatina e sinvastatina são compostos fúngicos derivados de inibidores da HMG-CoA redutase, enquanto a atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina,

pitavastatina e rosuvastatina são compostos totalmente sintéticos (Calza L., 2009) (Schachter, 2005).

As estruturas químicas das diferentes Estatinas são mostradas na Figura 1.

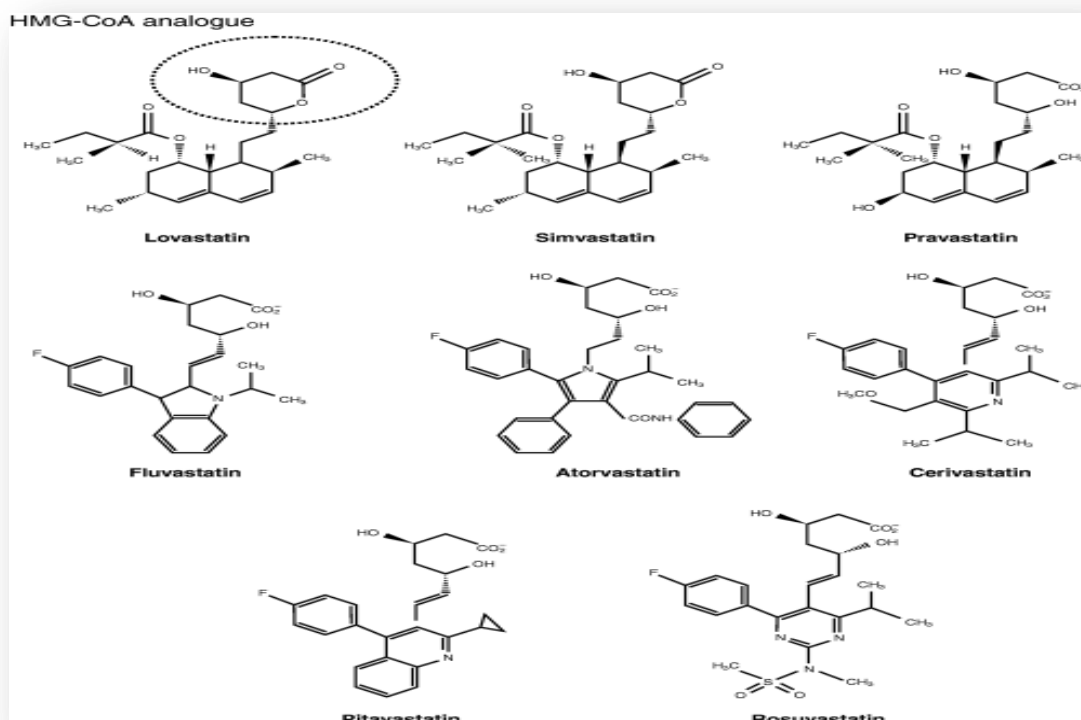


Figura 1: Estrutura química das Estatinas (Schachter, 2005).

As estatinas possuem um grupo lateral estruturalmente semelhante à HMG-CoA. A mevastatina, a lovastatina, a sinvastatina e a pravastatina contém um anel hexaidronaftaleno. A lovastatina difere da mevastatina pela presença de um grupo metil no carbono 3. Existem duas cadeias laterais principais. Uma delas é um éster metilbutirato (lovastatina e pravastatina) ou um éster dimetilbutirato (Sinvastatina). A outra contém um hidroxiácido, que forma um análogo de seis membros do composto intermediário na reacção da HMG-CoA redutase. A fluvastatina, a atorvastatina e a rosuvastatina contêm uma cadeia lateral de ácido heptanóico, que forma um análogo estrutural do intermediário da HMG-CoA.

A lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos de lactona, que são modificados no fígado nas formas ativas de hidroxiácido. Como são lactonas, são menos solúveis em água que as outras Estatinas. A pravastatina (um ácido na forma activa), a fluvastatina (sal sódico) e a atorvastatina e

rosuvastatina (sais de cálcio) são todas administradas na forma activa de anel aberto (Brunton, 2007) (Schachter, 2005).

As estatinas conseguem a redução do colesterol através da inibição da enzima HMG-CoA redutase, por meio de uma afinidade destes fármacos com o sítio activo da enzima. Esta inibição é reversível e competitiva com o substrato HMG-CoA (Fonseca F., 2005).

Reduzem a síntese do colesterol a nível hepático, inibindo de modo competitivo a actividade da HMG-CoA. A redução na concentração de colesterol intracelular induz a expressão do receptor para as lipoproteínas de baixa densidade na superfície celular do hepatócito, que resulta num aumento da extracção do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) da corrente sanguínea e numa diminuição da concentração do C-LDL e de outras lipoproteínas circulantes contendo apo B e partículas ricas em triglicerídeos (Reiner Z., 2013) (Schachter, 2005).

A redução do colesterol hepático aumenta a remoção do LDL da circulação sanguínea. Os níveis de LDL-C podem ser reduzidos em 25 a 30%. As estatinas também causam uma redução nos níveis de VLDL e triglicerídeos (5 a 20%) e aumentam, ligeiramente, os níveis de HDL (Clayton B. D., 2002).

As Estatinas inibem competitivamente HMG-CoA redutase, a enzima envolvida na produção endógena de colesterol, regulando a sua velocidade de formação, aumentando assim a disponibilidade de C-LDL na membrana da célula e permitindo diminuir os seus níveis (Figura 2).

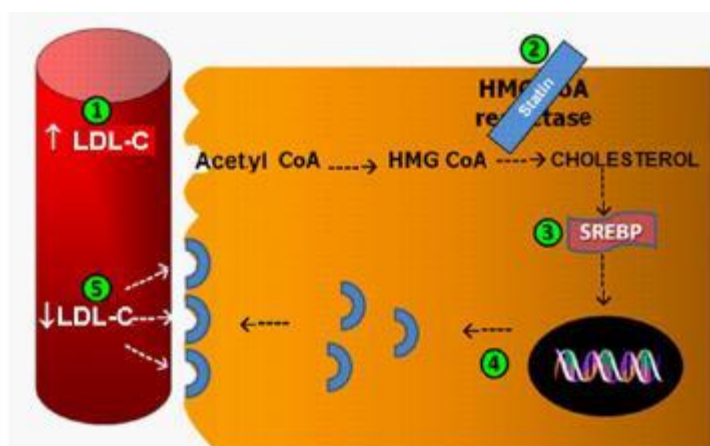


Figura 2: Os mecanismos de acção da estatina (Alfonso J., 2013).

Quando o nível de C-LDL é elevado (1), a estatina é dada com o fim de inibir a HMG-CoA redutase em hepatócitos (2). Isto conduz à redução do colesterol intracelular provocando, assim, a activação do factor de transcrição denominado SREBP (Sterol and Retinol Binding Protein) e a sua

translocação para o núcleo (3). Desta forma, a expressão de C-LDL é promovida a receptores (4) e a sua remoção da circulação é aumentada (Alfonso J., 2013).

2.4 Farmacocinética

As Estatinas diferem entre si nas características farmacocinéticas (Guimarães S., 2006).

A lovastatina e sinvastatina são administradas como pró-fármacos lactonas, e são enzimaticamente hidrolisadas in vivo para a sua forma activa hidroxiácido. As outras estatinas são administradas como o hidroxiácido activo (Laws P. E., 2004) (Shitara Y., 2006).

Algumas propriedades farmacocinéticas das Estatinas encontram-se resumidas na Tabela 4:

Tabela 4: Características farmacocinéticas das Estatinas.

	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Sinvastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina
Tempo ideal toma	Qualquer hora do dia	Noite	Ao deitar	Refeições de manhã e noite	Ao deitar	Noite	Qualquer hora do dia	Qualquer hora do dia
Biodisponibilidade (%)	12	60	24	5	18	5	20	80
Solubilidade	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica
Efeito com os alimentos	Biodisponib. diminuída	Sem efeito	Biodisponib. diminuída	Biodisponib. aumentada	Biodisponib. diminuída	Sem efeito	Sem efeito	Não avaliado
Ligação às proteínas plasmáticas (%)	98%	>99%	>98%	>95%	≈ 50%	95-98%	90%	96%
Metabolitos activos	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Menor	Menor
Tempo semi-vida de eliminação (h)	14	2,5	1,2	3	1,8	2	19	11
Metabolismo	CYP3A4	CYP 3A4 e CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 3A4		CYP 3A4	Limitado	Limitado
Excreção renal (%)	<5	30	6	10	20	13	10	Não avaliado

Adaptado de Rosenson (Schachter, 2005) e RCM.

A atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, sinvastatina e pitavastatina são compostos relativamente lipofílicos, enquanto a pravastatina e rosuvastatina são hidrofílicos (Laws P. E., 2004).

Todas as Estatinas são absorvidas rapidamente após administração, atingindo pico de concentração plasmática dentro de 4 horas. A taxa e extensão da absorção da atorvastatina é afectada pela administração de tempo e do dia, enquanto as propriedades farmacocinéticas da rosuvastatina não são afectadas. No entanto para ambos os fármacos, os efeitos de redução de lípidos são semelhantes se administrado de manhã ou à noite. Isto é consistente com o tempo de semi-vida, em comparação com as outras estatinas, as quais têm o tempo de semi-vida de 3 horas ou menos e são melhor administradas à noite, quando a taxa de síntese de colesterol endógeno é mais elevado.

O tempo de semi-vida de eliminação da atorvastatina é de aproximadamente 14 horas, uma propriedade que contribui para uma maior eficácia do fármaco para redução de C-LDL, em comparação com as outras estatinas.

Os metabolitos activos da atorvastatina prolongam o efeito sobre a HMG-CoA redutase e provocam um tempo semi-vida de inibição da enzima de 20-30 horas. O tempo semi-vida de eliminação da rosuvastatina é tipicamente 19 horas, enquanto a de pitavastatina é de 11 horas.

As Estatinas actualmente disponíveis geralmente possuem uma biodisponibilidade sistémica baixa, indicando uma considerável extracção de primeira passagem. A biodisponibilidade sistémica de cerivastatina é superior a 60%, e a pitavastatina foi indicada para ser mais elevada (cerca de 80%) (Schachter, 2005).

A ingestão de alimentos tem um efeito variável sobre a absorção da estatina, a lovastatina é absorvida de modo eficaz quando administrada junto com alimentos, e a biodisponibilidade da atorvastatina, fluvastatina e pravastatina é diminuída (Wierzbicki A. S., 2003).

Com excepção da pravastatina, todas as estatinas são extensamente ligadas às proteínas plasmáticas. A rosuvastatina e a pravastatina é hidrofílica, enquanto as outras Estatinas são lipofílicas.

Todas as estatinas são relativamente hepatoselectivas no que diz respeito à inibição da HMG-CoA redutase, uma propriedade importante dado que a maioria da produção endógena de colesterol ocorre no fígado.

As estatinas são predominantemente metabolizadas pelo citocromo P450 (CYP450), composto por mais de 30 isoenzimas. A isoenzima CYP3A4 metaboliza o maior número de fármacos em seres humanos, incluindo lovastatina, sinvastatina e atorvastatina. A fluvastatina é metabolizada

pela isoenzima CYP2C9 e CYP 2D6 e a rosuvastatina no CYP2C9 e CYP 2C19 (Alfonso J., 2013) (Vaquero M. P., 2010).

A pravastatina é metabolizada preferencialmente por sulfatação, todas as outras estatinas sofrem um extenso metabolismo de primeira passagem hepática pelo sistema citocromo P450 (Quesada J. A.A., 2002) (Forti N., 2008).

Segundo Schachter, M. (2005) a pravastatina, pitavastatina e rosuvastatina não sofrem metabolismo no CYP450. Fármacos lipofílicos são conhecidos por serem muito mais susceptíveis ao metabolismo oxidativo pelo sistema CYP450. As Estatinas metabolizadas pelo sistema CYP450 são mais propensas a produzir toxicidade muscular por causa do risco de interacções medicamentosas com muitos fármacos que inibem CYP450, nomeadamente a isoforma CYP3A4. A Interação medicamentosa pode aumentar os níveis plasmáticos de estatinas, com o consequente risco aumentado de efeitos tóxicos.

A via predominante de eliminação para a maioria das estatinas é através da bÍlis após metabolismo pelo fÍgado.

A via de eliminação para a pravastatina e a rosuvastatina são pelo rim e fÍgado. A excreção urinária é relevante apenas no caso da pravastatina e, em menor grau, sinvastatina e lovastatina, por isso é necessário fazer ajustes para a sua dose na insuficiência renal (Quesada J. A.A., 2002) (Vaquero M. P., 2010).

A biodisponibilidade oral de lovastatina e sinvastatina é muito baixa, o que traz grande impacto porque não é administrado como pró-fármaco e, por isso, a actividade farmacológica depende dos seus metabolitos.

A atorvastatina é mais selectiva para actuar no fÍgado e também produz uma inibição mais prolongada sobre os inibidores da HMG-CoA, acredita-se que esta propriedade é responsável pelo seu maior efeito sobre os níveis sanguíneos de colesterol de LDL e triglicéridos (Quesada J. A.A., 2002).

2.5 Interação medicamentosa

No que diz respeito às interações medicamentosas, as Estatinas como qualquer outro medicamento, interagem com um vasto leque de substâncias químicas, podendo dar origem a várias situações (Tabela 5).

Tabela 5: Inibidores e indutores da via do citocromo P450.

Estatinas e CYP	Indutores	Inibidores
CYP 3A4 Atorvastatina, Lovastatina, Sinvastatina	Fenitoína, Fenobarbital, Barbitúricos, Rifampicina, Dexametasona, Ciclofosfamida, Carbamazepina, Troglitazona, Omeprazol	Cetoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Eritromicina, Claritromicina, Antidepressivos tricíclicos, Nefazodona, Fluoxetina, Sertralina, Ciclosporina A, Tacrolimus, Mibefradil, Diltiazem, Verapamil, Inibidores de protease, Midazolam, Corticosteróides, Grapefruit, Tamoxifeno, Amiodarona.
CYP2C9 Fluvastatina, Rosuvastatina (2C19 mínimo)	Rifampicina, Fenobarbital, Fenitoína, Troglitazona	Cetoconazol, Fluconazol, Sulfafenazole

As substâncias indutoras de isoenzimas podem acelerar o metabolismo de um fármaco enquanto as inibidoras elevar o seu nível plasmático reduzindo a velocidade de sua biotransformação hepática (Fonseca F., 2005).

Tabela 6: Diferenças farmacocinéticas entre as Estatinas.

Estatina	Interação	Mecanismo	Consequência
Lovastatina, Sinvastatina, Atorvastatina	Amiodarona, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, sertralina, verapamil, inibidores da protease anti-HIV	Inibidor de CYP3A4	Diminui o metabolismo da Estatinas e aumenta os efeitos secundários
Lovastatina, Sinvastatina, Atorvastatina	Gemfibrozil e outros fibratos	Competência por CYP3A4, outros mecanismos.	Aumenta o risco de miopatia
Fluvastatina	Amiodarona, cimetidina, cloranfenicol, fluoxetina, metronidazol, omeprazol, ritonavir, zafirlukast, trimetoprim/sulfametoxazol	Inibição de CYP2C9	Diminui o metabolismo de fluvastatina
Fluvastatina	Varfarina, fenitoína, diazepam, losartan, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno	Fluvastatina e inibidor CYP2C9	Diminui o metabolismo dos outros fármacos

Este tópico é particularmente relevante nos indivíduos que têm uma isoforma geneticamente modificada (Quesada J. A.A., 2002).

2.6 Reacções adversas das Estatinas

As estatinas apesar de serem fármacos bem tolerados apresentam alguns efeitos indesejáveis, embora discretos e pouco significativos, alguns dos quais podem desaparecer à medida que o corpo se ajusta à medicação.

As reacções adversas mais frequentes e menos graves são dores abdominais, náuseas, obstipação, anorexia, flatulência, dispepsia, astenia.

A subida das transaminases e as dores musculares são os efeitos adversos potencialmente graves. Existem outros efeitos adversos menos comum que podem ocorrer com a utilização de Estatinas, como proteinúria transitória, diabetes, alterações cognitivas e psiquiátricas, insuficiência renal, perturbações do sono e disfunção sexual (Alberton M., 2012) (Silva P. M., 2010).

2.6.1 Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade é caracterizada pelo aumento dos níveis de transaminases (principalmente da alanina aminotransferase (ALT)). O uso de Estatinas tem sido associado a aumento sintomático das transaminases e depende, largamente, da dose e da farmacodinamia (Guimarães S., 2006) (Silva P. M., 2010). Ocorre, geralmente, nos primeiros seis meses de tratamento e melhora espontaneamente com a paragem ou com a suspensão temporária do fármaco.

As estatinas não são hepatotóxicas e eventuais alterações do perfil enzimático não são necessariamente, indicadoras de toxicidade hepática (Silva P. M., 2010).

A lesão hepática clinicamente significativa após o uso de Estatinas é muito rara (Onusko E., 2009).

Um estudo de revisão de 35 ensaios clínicos aleatorizados com Estatinas publicados entre 1966 e 2005, envolvendo 74102 doentes, refere um risco absoluto de elevação de transaminases resultante da terapêutica aproximadamente 4 por 1000 doentes. A análise dos mesmos investigadores de 28 ensaios clínicos envolvendo 62184 doentes mostrou um risco relativo de aumento das transaminases de 1,3, atingindo significado estatístico apenas para os ensaios da fluvastatina e da lovastatina.

Noutro estudo de revisão de ensaios clínicos envolvendo terapêutica com estatinas em doses elevadas verificou que as taxas de elevação das enzimas hepáticas (definidas como ALT ou

aspartato aminotransferase (AST) >3 vezes o limite superior do normal (LSN) em 2 ou mais ocasiões consecutivas) eram bastante baixas (<1,3%).

Doses de estatinas mais elevadas tinham mais probabilidade de aumentar os níveis de enzimas, embora a redução na dose ou a suspensão da estatina levasse a normalização das enzimas hepáticas. Um estudo de doentes com idades entre 65 e 85 anos que foram tratados com atorvastatina em dose alta (80mg/dia) versus pravastatina em dose moderada (40mg/dia) levava a que apenas 11 em 893 (1,23%) doentes suspendessem o fármaco após provas de função hepática anormais; a maioria destes estava no braço de tratamento com dose alta (Onusko E., 2009).

Quando se suspeita de hepatotoxicidade relacionada com as estatinas (icterícia, mau estar, fadiga, letargia ou outros sintomas), é necessário avaliar cuidadosamente o perfil hepático (Silva P. M., 2010). Como recomendações práticas, sugere-se pedir provas de função hepática antes de iniciar terapêutica com Estatinas, bem como 12 semanas depois do seu início, e depois de qualquer aumento de dose e periodicamente durante a terapêutica de manutenção crónica (Onusko E., 2009).

Todavia, a FDA recomendou a revisão dos folhetos informativos das estatinas e sugeriu a remoção da monitorização periódica da função hepática. A FDA diz que a lesão hepática é rara e que a monitorização periódica da função hepática não parece ser eficaz na detecção ou prevenção da lesão hepática (Maji D., 2013).

Elevações ligeiras da ALT ou da AST (>3vezes) o LSN depois de terapêutica com estatinas não parece levar a toxicidade hepática significativa ao longo tempo.

A fluvastatina deve ser utilizada com precaução em doentes com cirrose hepática, especialmente com outros medicamentos metabolizados com CYP2C9 (Baek S.D., 2011).

Num estudo de meta-análise, a atorvastatina foi associada à AST elevada e a lovastatina e sinvastatina foram associadas à ALT elevada (Alberton M., 2012).

2.6.2 Problemas musculares

A miopatia é a designação geral de patologias musculares herdadas ou adquiridas, podem ocorrer durante toda a vida e ser desencadeadas por fármacos ou outras patologias (Pasternak R. C., 2002) (Gama M. P. R., 2005).

Uma alteração muscular varia desde mialgias simples até rabdomiólise associada à insuficiência renal aguda (Thompson M. L., 2007). Todas as estatinas têm como efeito adverso a miopatia e os sintomas pode ocorrer em qualquer altura após o início da terapêutica (Chaitow, 2014). Se houver suspeita de uma patologia de base causadora de miopatia, a estatina de preferência deve ser a pravastatina ou a rosuvastatina (Gama M. P. R., 2005) (Pasternak R. C., 2002).

Os tipos de miopatia mais frequentes associados à administração de Estatinas são as mialgias, miosite e rabdomiólise. A mialgia é designada como envolvimento muscular com dor e fraqueza, normalmente sem elevação dos índices de creatina fosfocinase (CPK) (Gama M. P. R., 2005).

A miosite é definida como dor e fraqueza muscular associados a elevação de CPK até 10 vezes superiores aos valores de referência (Gama M. P. R., 2005) (Pasternak R. C., 2002).

A rabdomiólise caracteriza-se por necrose muscular, elevação da CPK acima de 10 vezes o LSN, acompanhada de dores musculares e mioglobínúria (Fonseca Khan F. Y., 2009).

A insuficiência renal aguda é a principal causa de morte na rabdomiólise (Gama M. P. R., 2005). É a forma mais agressiva da miopatia resultando uma lesão grave no músculo-esquelético e a excreção da urina apresenta-se com uma cor castanho escuro o que indica excesso de libertação de mioglobina (Maji D., 2013) (Fonseca Khan F. Y., 2009).

O mecanismo pelo qual as estatinas causam dano muscular é desconhecido. Uma das hipóteses seria a diminuição da síntese de colesterol associada à menor síntese de ubiquinona. A coenzima Q10 (CoQ10), a ubiquinona, é um composto isoprenóide que atua na oxidação de nutrientes para produzir ATP, cuja principal função é servir como transportador de electrões para a mitocôndria. Esta é uma etapa muito importante no desempenho da função do músculo-esquelético e cardíaco. Têm-se sugerido que as Estatinas causam deficiência intracelular de ubiquinona, mais especificamente bloqueando um intermediário, o farnesil pirofosfato, necessário para a síntese da CoQ10. A redução da CoQ10 resulta em diminuição da fosforilação oxidativa, necessária para o processo normal de respiração celular do miócito (Magalhães M. E. C., 2005).

A deficiência de ubiquinona leva a mudança na cadeia respiratória mitocondrial, podendo causar alterações de função cardíaca e musculares (Gama M. P. R., 2005) (La Guardia P. G., 2013) (Forti N., 2008) (Pasternak R. C., 2002).

O tratamento com estatinas reduz os níveis de CoQ10. A deficiência de CoQ10 pode desempenhar um papel na miopatia associada a estatina (Thompson M. L., 2007).

A cerivastatina foi retirada do mercado em 2001 após o relato de 31 mortes por rabdomiólise. A taxa de rabdomiólise fatal associada à terapia com cerivastatina, é 16 a 80 vezes mais alta que a taxa para qualquer outra estatina (Staffa J. A., 2002).

De 1997 a 2000, houve 387 casos de rabdomiólise associados com a terapia cerivastatina, o que representou cerca de 50% de todos os casos relatados espontaneamente em associação com a terapia com estatina durante este período. Em comparação a sinvastatina era responsável por 24%, a atorvastatina por 11% e a pravastatina por 9%. O número elevado de casos de rabdomiólise com a cerivastatina pode ser relacionado com a sua maior lipofilicidade e penetração em tecidos extra-hepáticos (Calza L., 2009).

A rabdomiólise é um acontecimento raro e a incidência de casos fatais é de 0,15 mortes por um milhão de prescrições. Através do sistema de notificação de reacções adversas (Adverse Event Reporting System), a FDA avaliou 3.339 casos de rabdomiólise relacionada ao uso de estatina entre Janeiro de 1990 e Março de 2002.

O risco de rabdomiólise aumenta com doses elevadas de Estatinas e com a associação com outros fármacos (Hoffman K.B., 2012) (Siqueira M. E. M., 2008).

A rosuvastatina e atorvastatina mostraram uma maior taxa de efeitos adversos musculares. A sinvastatina encontra-se em intermédio. A pravastatina e lovastatina mostraram taxas baixas. A fluvastatina é menos prescrita do que as outras Estatinas daí a sua taxa ser menor. (Hoffman K.B., 2012).

Ainda segundo a FDA, 1,7% dos casos de rabdomiólise estiveram relacionados com a fluvastatina (Baek S.D., 2011).

O resultado da retirada da cerivastatina em 2001 foi devido a uma alta incidência de rabdomiólise (Armitage J., 2009).

2.6.3 Alterações renais

Aumento dos valores séricos de creatinina tem sido relatado com o uso de sinvastatina, mesmo na ausência de rabdomiólise. Confirmado o aumento de creatinina sérica, a dose é ajustada e o paciente encaminhado ao nefrologista. A insuficiência renal ocorre em cada 0,3 a 0,9 casos por 1000000 de prescrições. A doença renal crónica não contra-indica o seu emprego, embora as doses devem ser ajustadas e dado preferência a fluvastatina. A insuficiência renal é considerada a principal causa de óbito na rabdomiólise (Siqueira M. E. M., 2008).

Também tem sido descrita proteinúria, particularmente com rosuvastatina na dose de 80mg/dia. Estudos experimentais apontam para bloqueio da absorção tubular de proteína pelas estatinas, o que em casos de proteinúria deve-se ajustar a dose (Forti N., 2008).

Os vários estudos pré-clínicos, em modelos animais, que avaliam a nefrotoxicidade das Estatinas, sublinharam a ocorrência de degenerescência tubular e outros fenómenos de toxicidade renal com doses elevadas de Estatinas.

No doente medicado com Estatinas, a monitorização periódica da função renal, como medida de segurança, não está indicada. Um aumento eventual da creatinina deve fazer pensar numa rabdomiólise não diagnosticado e não numa qualquer remota disfunção renal iatrogénica (Silva P. M., 2010).

Num ensaio clínico com dupla-ocultação, randomizado controlado, com 100 doentes, para verificar se a curto prazo a administração oral de atorvastatina durante o período operatório, pode reduzir a incidência de lesão renal aguda em doentes em cirurgia cardíaca. A atorvastatina a curto prazo no período operatório não foi associada uma lesão renal aguda no doente cirúrgico (Prowle J.R., 2012).

Num outro estudo em larga escala, com mais de dois milhões de indivíduos utilizando a estatina como terapêutica, encontrou-se um aumento significativo de 34% de internamentos por insuficiência renal aguda no prazo de 120 dias (Dormuth C. R., 2013).

Mais recentemente num estudo randomizado com 2998 doentes diabéticos, em que se avaliou a segurança e eficácia da rosuvastatina na prevenção de lesão renal aguda em pacientes com diabetes mellitus e doença renal crónica. A rosuvastatina reduziu significativamente o risco lesão renal aguda em pacientes com diabetes mellitus e doença renal crónica (Huan Y., 2014).

2.6.4 *Diabetes Mellitus*

Segundo alguns autores, as estatinas podem aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus*, registando-se mesmo uma associação significativa entre a rosuvastatina e um aumento de diabetes (Ravi, 2012) (Alberton M., 2012).

Neste sentido, o Grupo Europeu de Farmacovigilância (Março 2012) realizou uma revisão global sobre esta questão de segurança e a avaliação do risco de diabetes/alterações do metabolismo da glucose associado aos inibidores da reductase da HMG-CoA – atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina. Na sequência desta avaliação foi incluída na secção 4.4 e 4.8 do Resumo das características do medicamento das Estatinas referência ao aumento do risco de início de diabetes em doentes com fatores de risco predisponentes (Rocha, 2012).

Concluiu-se que existe evidência entre a terapêutica com estatinas e o início de diabetes. O risco parece ser predominante em doentes já com risco aumentado de desenvolver diabetes. Valores aumentados de glicemia em jejum são um fator determinante para o aumento do risco (Fonseca F. A. H., 2012) (Sattar N., 2010).

A força da associação variou entre Estatinas mas, atualmente, os dados não permitem excluir a possibilidade de qualquer das Estatinas pode exacerbar o risco de início de diabetes em indivíduos susceptíveis. Os doentes com factores de risco identificados devem ser monitorizados sob o ponto de vista clínico e bioquímico, de modo a identificar situações de início de diabetes e gerir essa condição adequadamente (Sattar N., 2010).

A ocorrência de hiperglicemia ou diabetes foi examinado em recentes metanálises, sendo que na mais recente destas foi confirmado aumento na taxa de diabetes (9%) em pacientes expostos ao tratamento de Estatinas, Assim fica claro que os benefícios claramente superam os riscos de diabetes, o que é enfatizado nas conclusões de todas estas metanálises. Além disso, análise do estudo JUPITER mostrou que a ocorrência de diabetes é muito rara se não houver uma condição de pré-diabetes. O mesmo estudo mostrou que o benefício do tratamento com estatina foi similar entre os pré-diabéticos e aqueles sem esta condição, mesmo entre os que tiveram LDL-C inferior a 50mg/dL o que se alinha aos benefícios já anteriormente mostrados em pacientes com diabetes *mellitus* expostos ao tratamento com estatinas (Fonseca F. A. H., 2012).

Vários estudos, envolvendo um total de 91140 indivíduos, mostraram que o tratamento com Estatinas em 225 indivíduos durante 4 anos, levou à ocorrência de diabetes *mellitus*, embora tenham sido impedidos 5,4 eventos de DCV (Ravi, 2012).

Todavia, a prescrição de Estatinas para a prevenção primária não parece estar associada com aumento do risco de incidência de diabetes *mellitus* (Izzo R., 2013).

2.6.5 Alterações cognitivas

A perda de memória é um efeito adverso das Estatinas, embora não seja muito comum. Okeahialam B.N. & Isiguzoro I. (2012) descreveram um caso sobre uma mulher que utilizava a sinvastatina e desenvolveu perda de memória que afectou negativamente as actividades da vida diária (Okeahialam B.N., 2012).

2.6.6 Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos raros de doença pulmonar intersticial com algumas Estatinas, especialmente com tratamentos de longa duração. Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatina deve ser interrompida (Lopes, 2011).

2.6.7 Efeitos cutâneos

As estatinas são conhecidas por terem uma série de efeitos adversos cutâneos, incluindo lúpus, dermatomiosite e poliomiosite. Tem sido considerado como um factor de advento da psoríase. Registamos um caso de psoríase vulgar que piorou três meses após ser introduzido a atorvastatina e melhorou após a sua interrupção (Cozzani E., 2009).

2.7 Efeitos Pleiotrópicos

As estatinas apresentam efeitos pleiotrópicos a nível vascular, cardíaco e extra-cardiovascular (Ribeiro & Soares, 2010).

Os efeitos incluem acção na função endotelial, aumento da estabilidade de placas ateroscleróticas, diminuição do stress oxidativo e inflamação e diminuição da resposta trombogénica. Possuem também efeitos extra-hepáticos benéficos no sistema imune, sistema nervoso central e ósseo (Campo & Carvalho, 2007) (Anexo 1).

2.7.1 Função endotelial

A característica da disfunção endotelial é a síntese ineficaz, libertação e actividade do NO derivado de endotélio (Campo & Carvalho, 2007).

As estatinas aumentam a produção e activação da enzima eNOS (enzima óxido nítrico sintase), quer por inibição da acção da caveolina, uma proteína de membrana, quer reduzindo a concentração intracelular de isoprenóides, responsáveis por activar a proteína Rho que actua como inibidor da enzima eNOS.

Desta acção resulta um aumento da libertação e biodisponibilidade do NO, facilita a vasodilatação, inibe a proliferação e produção de colagénio pelas células do músculo liso vascular, diminui a agregação plaquetária por diminuição da expressão de moléculas de adesão, inibe a apoptose de células endoteliais, diminui o stress oxidativo e aumenta a produção de proteínas da matriz extracelular (Ribeiro & Soares, 2010).

2.7.2 Inflamação vascular

As estatinas possuem propriedades anti-inflamatórias devido à capacidade de reduzirem o número de células inflamatórias em placas ateroscleróticas (Campo & Carvalho, 2007).

O uso de estatinas está associado a uma diminuição do número de células inflamatórias nas placas ateroscleróticas devido à redução da concentração intracelular dos isoprenóides pela

activação das proteínas Rho, com redução da adesão, migração e activação leucocitária (Ribeiro & Soares, 2010).

2.7.3 *Demência*

As estatinas podem exercer efeitos protectores contra a doença de Alzheimer e outros tipos de demência (Campo & Carvalho, 2007).

A doença de Alzheimer está relacionada com os efeitos da proteína β -amilóide, que pode acumular no cérebro, causando neurotoxicidade e neurodegeneração. Estudos experimentais e clínicos sugerem que há uma relação fisiopatológica entre proteína β -amilóide e níveis séricos de colesterol, e que níveis aumentados desta proteína e da apoproteína E (ApoE) são factores de risco para a doença de Alzheimer.

A prevalência de doença de Alzheimer é 60% inferior em comparação com pacientes que usam outras terapêuticas para doenças cardiovasculares, devido aos seus efeitos na modulação da função endotelial e anti-inflamatório, para além de controlo lipídico. (Ribeiro & Soares, 2010).

As evidências recentes têm estimulado a investigação de Estatinas como potenciais agentes anti-inflamatórios e protectores vasculares para o tratamento de outras doenças cerebrais, tais como esclerose múltipla e depressão (Campo & Carvalho, 2007).

2.7.4 *Efeitos cardíacos*

A nível cardíaco, as Estatinas apresentam efeitos positivos em casos de insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia do miocárdio e sobre a neovascularização miocárdica (Ribeiro & Soares, 2010).

Na insuficiência cardíaca congestiva, diminuem o estado pro-trombótico, por diminuição da inflamação e activação plaquetária bem como pela melhoria da função endotelial. Na presença de hipertrofia do miocárdio, as Estatinas apresentam efeitos vasculares positivos mediados pela isoforma γ do receptor activado pelo proliferador de peroxissomas, que regula a resposta molecular ao estímulo hipertrófico do coração. As Estatinas, promovem a proliferação, migração e sobrevivência de células endoteliais progenitoras derivadas da medula óssea vermelha, resultando num efeito positivo sobre a neovascularização miocárdica (Ribeiro & Soares, 2010).

2.7.5 Neoplasias

As estatinas podem reduzir o risco de cancro (Elmore, 2010). Têm sido relacionadas às propriedades de inibição de proliferação e indução de apoptose em uma grande variedade de células tumorais, sendo desencadeados efeitos antitumorais em modelos animais contra melanoma, carcinoma mamário, adenocarcinoma pancreático, fibrossarcoma, glioma, neuroblastoma e linfoma, resultando em retardamento de crescimento tumoral e inibição de processos metastáticos (Campo & Carvalho, 2007).

O estudo *Molecular Epidemiology of Colorectal Cancer* examinou 1953 doentes com cancro colorrectal e 2015 doentes de controlo e identificou uma redução significativa do risco de cancro colorrectal nos doentes que receberam Estatinas durante um período igual ou superior a cinco anos (Elmore, 2010).

Foi observada uma redução do risco semelhante tanto para os cancros da mama como da próstata e outros estudos revelaram efeitos protectores semelhantes das Estatinas em relação aos melanomas e às neoplasias malignas do pulmão e do rim (Elmore, 2010).

As estatinas demonstraram reduzir as taxas de recorrência do cancro da mama. Nos dados obtidos no *Women's Health Initiative*, Caleu et al, verificaram uma incidência 18% mais baixa de cancro da mama nos doentes que receberam tratamento com as Estatinas lipofílicas (sinvastatina, lovastatina ou fluvastatina) (Elmore, 2010).

A Lovastatina é a estatina mais estudada no que se refere a potenciais efeitos antitumorais, tendo sido capaz de exercer actividade antiproliferativa contra uma variedade de tumores, incluindo carcinoma da mama, próstata, estômago, pulmão, pâncreas, bexiga, adenocarcinoma de cólon, neuroblastoma, melanoma e células de leucemia mielóide aguda (Campo & Carvalho, 2007).

No estudo realizado por Farwell et al, foi observada uma redução do risco de 26% na incidência de todos os cancros nos doentes que foram tratados predominantemente com Estatinas lipofílicas. Estes dados apoiam a hipótese de que as estatinas lipofílicas apresentam efeitos anti-neoplásicos mais acentuados do que as estatinas hidrofílicas (Elmore, 2010).

Os efeitos das estatinas sobre o risco de cancro continuam a ser controversos (Elmore, 2010). As estatinas podem reduzir a ocorrência de cancro através de diminuições da inflamação, formação neovascular e proliferação celular. Por outro lado, também têm capacidade para inibir a síntese

de selenoproteínas e reduzir a função das células necrose, que pode aumentar o risco de cancro (Dale, 2007).

2.7.6 Outros efeitos pleiotrópicos

No metabolismo ósseo, foram atribuídas propriedades anti-osteoporóticas às Estatinas, com diminuição do risco de fractura por intensificação da formação de osso e inibição da reabsorção óssea tecidual.

Não há evidência suficiente para o uso de Estatinas em monoterapia na prevenção ou tratamento da osteoporose (Ribeiro & Soares, 2010).

O uso de estatinas em doentes com sépsis, está relacionado com os mecanismos da sépsis, como lesão vascular ou activação da resposta leucocitária e trombótica. Muitas questões se colocam relativamente ao uso de Estatinas nestes casos, face às co-morbilidades existentes e aos seus efeitos laterais.

A terapêutica com estatinas está associada a um aumento da estabilidade da placa aterosclerótica (Ribeiro & Soares, 2010).

A inibição da resposta trombogénica deve-se ao aumento da biodisponibilidade do NO endotelial com inibição da agregação plaquetária e aumento da expressão de trombomodulina, inibição da expressão do factor tecidual e do inibidor do activador do plasminogénio com consequente aumento do activador do plasminogénio tecidual, diminuição da agregação plaquetária e da activação plaquetária tempo e dose-dependentes (Ribeiro & Soares, 2010).

Em relação à tensão arterial, a redução dos níveis de colesterol pode levar a uma redução dos valores tensionais entre 2 a 5 mmHg.

A hipercolesterolemia em combinação com hipertensão arterial apresenta um efeito sinérgico negativo sobre o endotélio, por aumento do stress oxidativo quer por activação dos receptores da angiotensina II, potenciando o seu efeito vasoconstritor. As estatinas, paralelamente à modulação da libertação de vasoconstritores, diminuem a densidade dos receptores de angiotensina II no endotélio, o que poderá justificar o efeito antihipertensores (Ribeiro & Soares, 2010).

Num estudo de coorte, avaliou-se a associação entre a terapia com estatina durante o internamento numa unidade de cuidados intensivos e todas as causas de mortalidade em doentes críticos. A terapêutica com estatinas durante este período de internamento numa unidade de cuidados intensivos foi associada a uma redução de todas as causas de mortalidade hospitalar (Al Harbi SA., 2011).

Aparentemente, a administração de altas doses de estatinas nas 24 horas antes da angioplastia coronária, parece resultar na redução da taxa de mionecrose e acidentes vasculares cerebrais. A Rosuvastatina 40mg e Atorvastatina 80mg mostraram efeitos benéficos, melhorando os resultados clínicos e a longo prazo em doentes estáveis (Sardella G., 2013).

O tratamento com estatinas foi também associado com a melhor sobrevida a longo prazo após reparação cirúrgica do aneurisma. O tratamento com estatina é um elemento essencial da gestão de risco em pacientes submetidos a tratamento do aneurisma na aorta (De Bruin JL., 2014).

3. Evolução das doenças Cardiovasculares e do consumo de Estatinas em Portugal

As DCV constituem uma das principais causas de morte em toda a Europa, incluindo Portugal. As doenças cardiovasculares englobam um vasto conjunto de situações clínicas que afectam o sistema circulatório em diferentes localizações, donde destacamos pela sua especial relevância: a doença isquémica do coração (DIC) cuja manifestação clínica mais relevante é o EAM e a DCV incluindo o acidente vascular cerebral isquémico (Direcção-Geral da Saúde, 2013).

3.1 Principais causas de morte em Portugal: 1988-2011

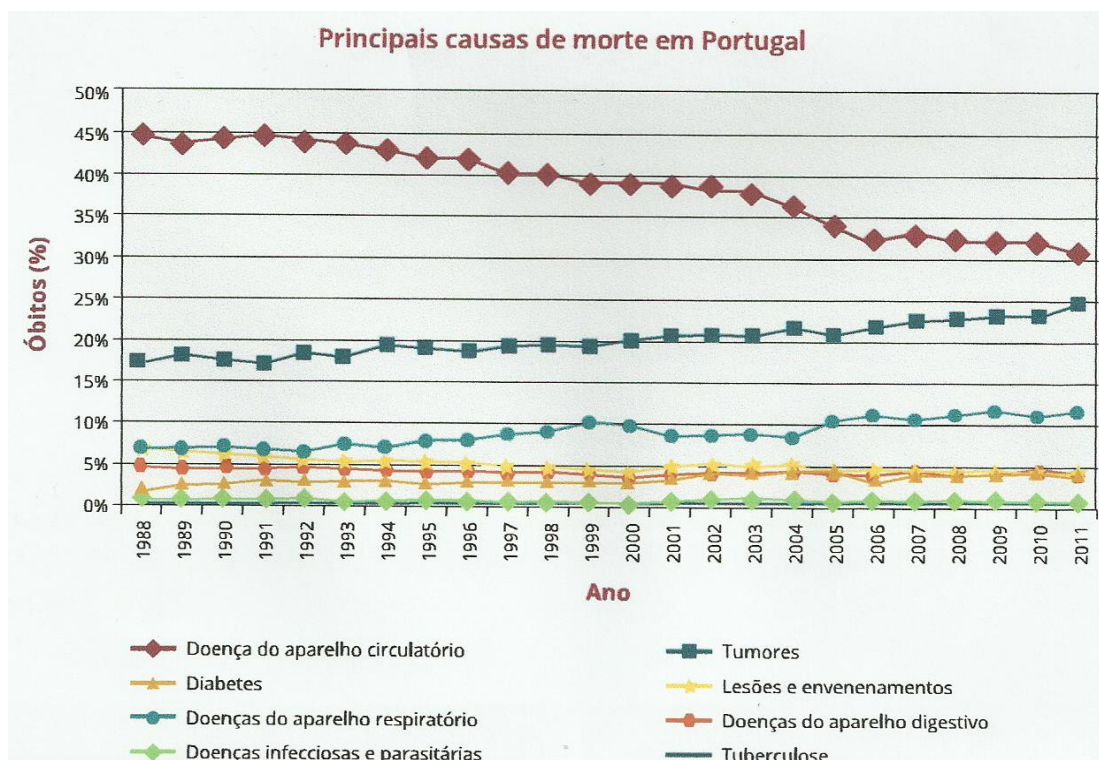


Gráfico 1: Evolução dos óbitos pelas principais causas de morte em Portugal de 1988 a 2011.

Fonte: DGS - Direcção Geral de Saúde 2013.

Como se verifica no gráfico, as doenças do aparelho circulatório são a grande causa de morte em Portugal, variando entre 2000 e 2011 entre os 39% e os 30% respectivamente, registando-se uma grande aproximação das mortes causadas por Tumores. Em 2011 para além da diminuição das

mortes causadas pelas doenças do aparelho circulatório, que se situam perto dos 30%, existe um grande aumento das mortes causadas por Tumores, situadas nos 25%. Mas como estamos analisar o número de óbitos associados a doenças do aparelho circulatório, podemos concluir que houve uma evolução bastante positiva, tendo havido um decréscimo de 9 pontos percentuais entre os anos de 2000 e 2011.

3.2 Óbitos gerais das doenças do aparelho circulatório: 2000 - 2012

O gráfico 2 apresenta a evolução do número de óbitos das doenças do aparelho circulatório entre 2000 a 2012 (Anexo 2).

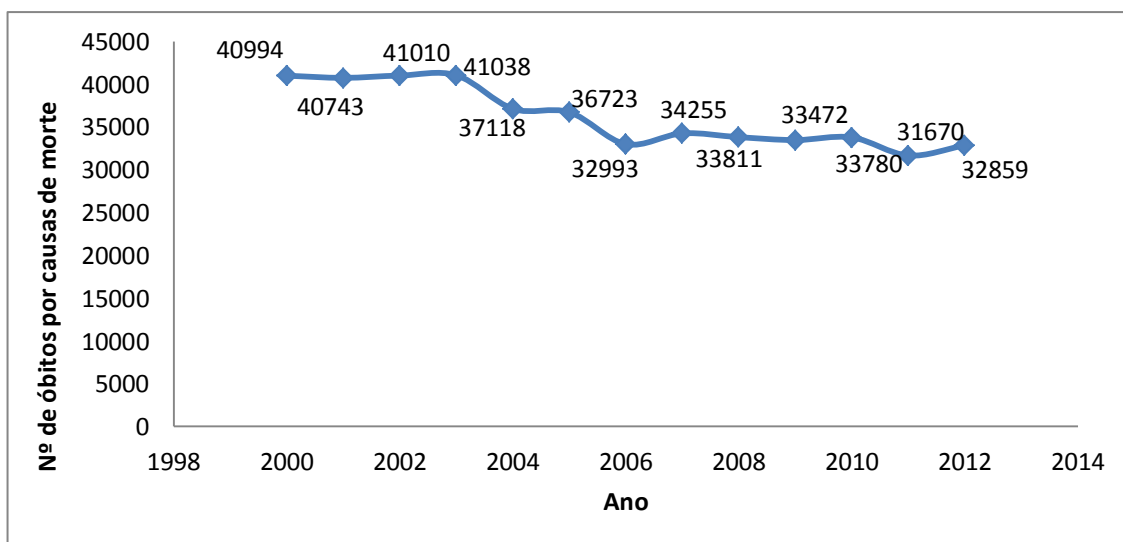


Gráfico 2. Evolução do número de óbitos por doenças do aparelho circulatório.

Fonte: INE – Instituto Nacional de Estatística 2014.

O número de óbitos por doenças do aparelho circulatório em 2000 foi de 40994 e em 2012 foi de 32859. Verificou-se um decréscimo de 1,25 vezes, o que equivale a menos 19,8% de óbitos.

O gráfico 3 apresenta a evolução do número de óbitos da Doença isquémica do coração (DIC) entre 2002 a 2012 (Anexo 3).

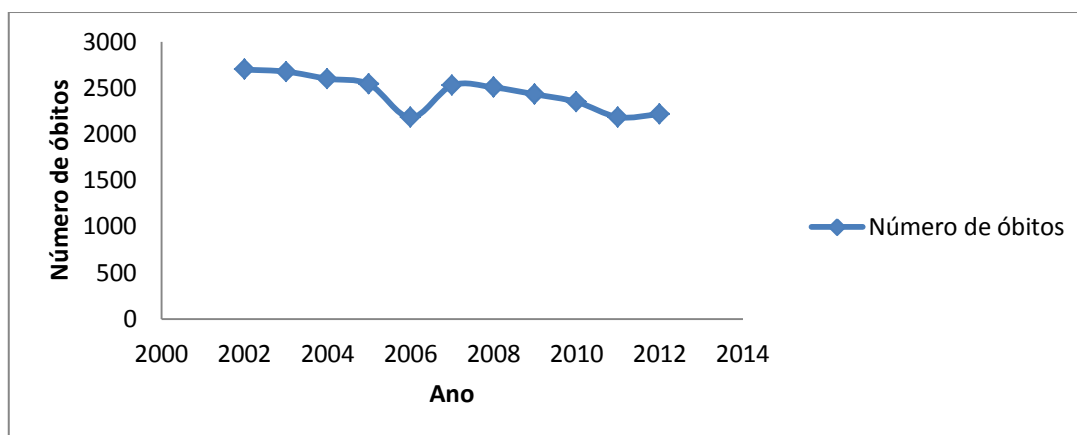


Gráfico 3. Evolução do número de óbitos por doença isquémica do coração.

Fonte: INE – Instituto Nacional de Estatística 2014.

O número de óbitos por DIC em 2002 foi de 2698 e em 2012 foi de 2215. Verificou-se um decréscimo de 1,22 vezes, o que equivale a menos 17,9%.

O gráfico 4 apresenta a evolução do número de óbitos do Enfarte agudo do miocárdio entre 2002 a 2012 (Anexo 4).

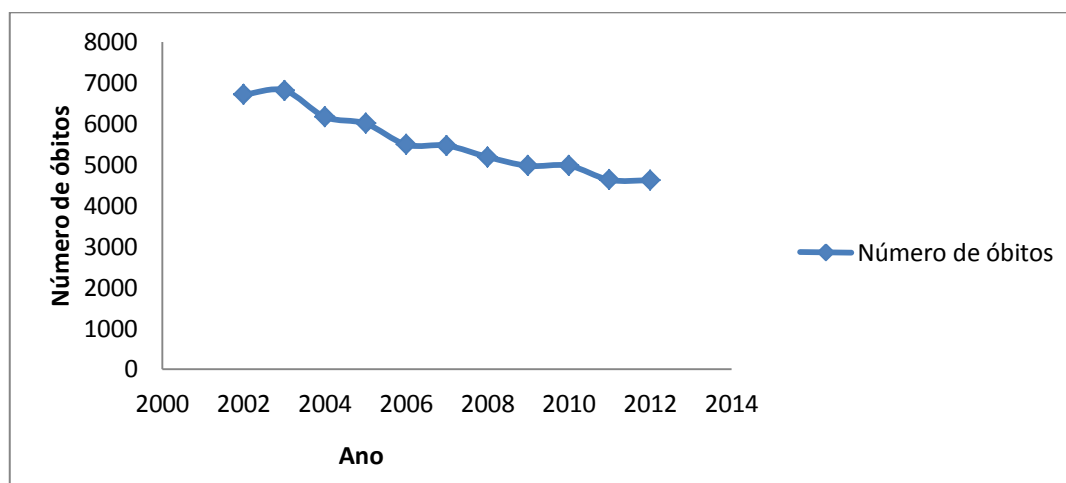


Gráfico 4. Evolução do número de óbitos por Enfarte agudo do miocárdio.

Fonte: INE – Instituto Nacional de Estatística 2014.

O número de óbitos por Enfarte agudo do miocárdio em 2002 foi de 6709 e em 2012 foi de 4614. Verificou-se um decréscimo de 1,45 vezes, o que equivale a menos 31,2% de óbitos.

O gráfico 5 apresenta a evolução do número de óbitos do Acidente vascular cerebral isquémico entre 2002 a 2012 (Anexo 5).

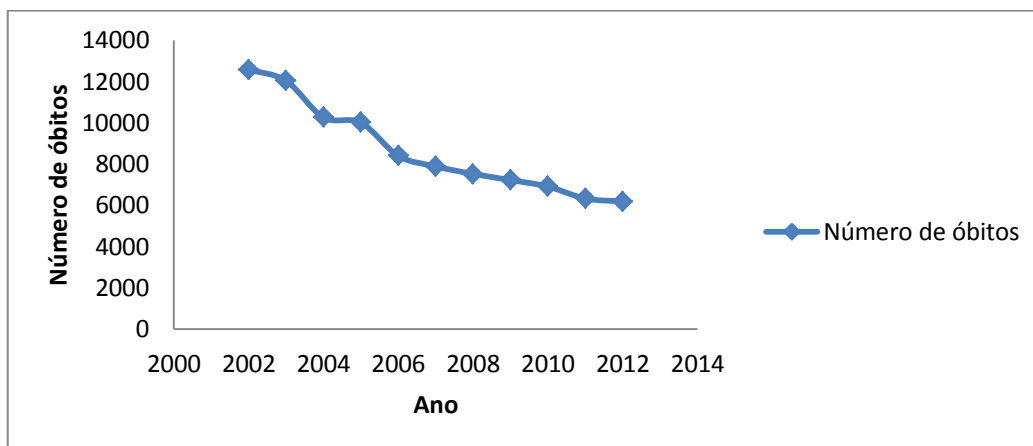


Gráfico 5. Evolução do número de óbitos por Acidente vascular cerebral isquémico.

Fonte: INE – Instituto Nacional de Estatística 2014.

O número de óbitos por Acidente vascular cerebral isquémico em 2002 foi de 12573 e em 2012 foi de 6191. Verificou-se um decréscimo de 2,03 vezes, o que equivale a menos 50,8% de óbitos.

O gráfico 6 apresenta a evolução do número de óbitos da Aterosclerose entre 2002 a 2012 (Anexo 6).

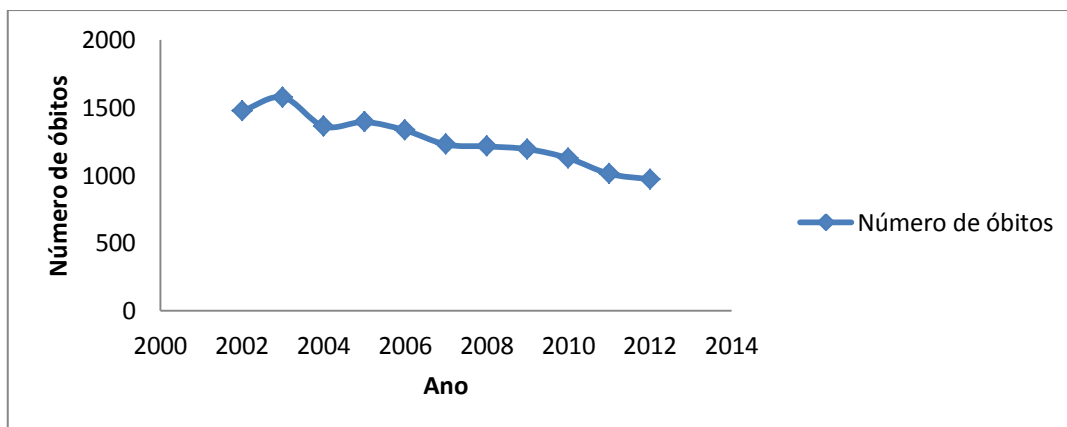


Gráfico 6. Evolução do número de óbitos por Aterosclerose.

Fonte: INE – Instituto Nacional de Estatística 2014.

O número de óbitos por Aterosclerose em 2002 foi de 1473 e em 2012 foi de 971. Verificou-se um decréscimo de 1,52 vezes, o que equivale a menos 34,1% de óbitos.

3.3 Evolução do consumo de antidiispidémicos: 2000-2012

Nas últimas duas décadas tem ocorrido uma progressiva diminuição das taxas de mortalidade das DCV, devido à conjugação de vários fatores, designadamente, a implementação de medidas e estratégias preventivas; a adopção de estilos de vida mais saudáveis, mas também devido à disponibilização de novos fármacos. Especialmente, a utilização das Estatinas trouxeram substancial melhoria no tratamento e correcção dos fatores de risco modificáveis, como a hipertensão arterial ou a dislipidémia.

Dado que se pretende analisar o consumo e utilização das Estatinas, apresenta-se em baixo o consumo anual de Estatinas, em número de embalagens, em ambulatório, no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS). O gráfico 7 apresenta a evolução do consumo anual de antidiispidémicos em Portugal entre 2000 a 2012 (Anexo 7).

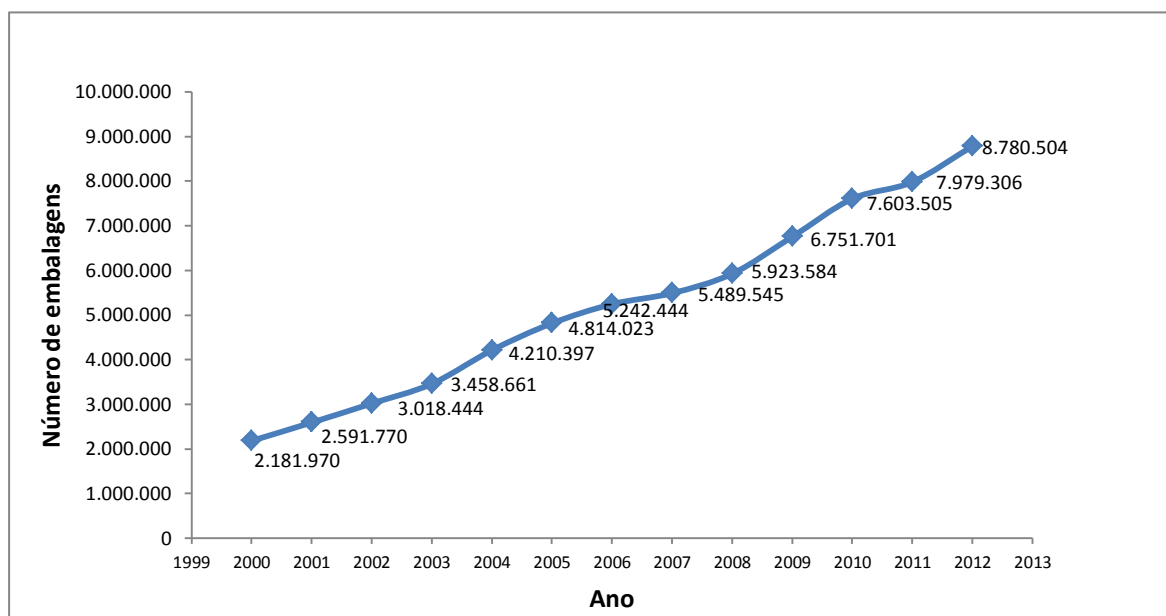


Gráfico 7: Evolução do consumo anual de antidiispidémicos em Portugal entre 2000 a 2012.

Fonte: Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

Em análise ao gráfico, verificamos que o número de embalagens de antidiispidémicos dispensadas entre os anos 2000 e 2012 foi de 2.181.970 e 8.780.504 respectivamente. Havendo um acréscimo significativo do consumo, cerca de quatro vezes mais, o que significa um aumento de 402,4%. Sabendo que as Estatinas foram comercializadas pela primeira vez em Portugal em 1994 e os genéricos de Estatinas introduzidos no mercado em 2002, o aumento do consumo tem sido progressivo.

3.4 Evolução do consumo de Estatinas por substância activa: 2000 - 2012

O Gráfico 8 apresenta a evolução do consumo de Estatinas por substância activa entre 2000 a 2012 (Anexo8).

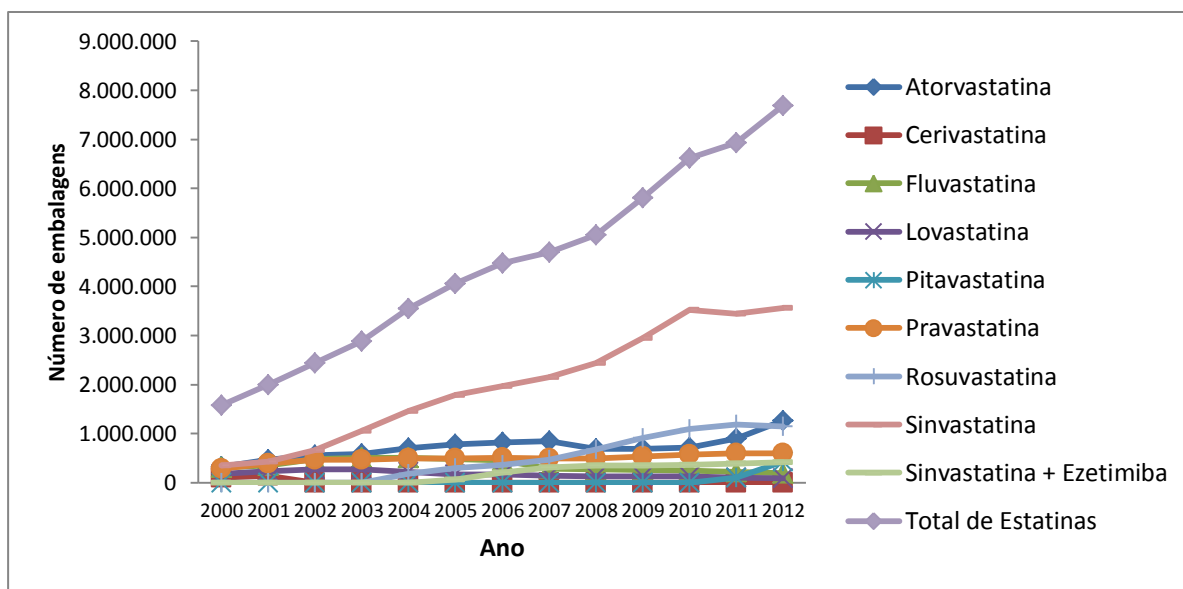


Gráfico 8: Evolução do Consumo anual de Estatinas por substância activa em Portugal de 2000 a 2012.

Fonte: Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

As Estatinas actualmente comercializadas em Portugal são: Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina, Sinvastatina+Ezetimiba. A cerivastatina não apresenta valores a partir de 2002, porque foi retirada do mercado em 2001. A Pitavastatina foi lançada no mercado nos finais de 2010, por isso é que o período de análise só começa em 2011.

O número de embalagens de Estatinas dispensadas no ano de 2000 foi de 1.570.870 e em 2012 foi de 7.687.770, representando um aumento de 489%.

A substância mais dispensada é a Sinvastatina, em 2000 foram dispensadas 354.066 embalagens e em 2012 foram 3.566.539 embalagens. Durante este período de tempo o seu consumo teve um aumento substancial, cerca de dez vezes mais (1007%).

A segunda substância mais dispensada foi Atorvastatina. Sendo em 2000, 328.782 embalagens e em 2012, 1.262.997 embalagens. O que significa um aumento de 3,84 vezes (384%).

A terceira substância mais dispensada é a Rosuvastatina. Foram dispensadas 179.403 embalagens em 2004 e 1.147.377 embalagens em 2012. Significando um aumento de 6,39 vezes (539%).

Depois do top três, segue-se a Pravastatina, 290.005 embalagens em 2000 e 600.223 embalagens em 2012. Aumento de 2,06 vezes, significa 206%.

A Pitavastatina teve uma dispensa de 102.115 embalagens em 2011 e 424.374 embalagens em 2012. Teve um aumento de 4,15 vezes (415%).

Para a associação da Sinvastatina + Ezetimiba, foram dispensadas 60.103 embalagens em 2005 e 408.010 embalagens em 2012. Aumento de 6,79 vezes (679%).

Quanto à Fluvastatina, foram dispensadas 309.986 embalagens em 2000 e 190.441 embalagens em 2012. Esta substância activa teve um decréscimo de consumo, começando a decrescer no ano de 2004. Decréscimo de 1.63 vezes (menos 38,56%).

A Lovastatina também teve um decréscimo de consumo, foram dispensadas 185.381 embalagens em 2000 e 87.809 embalagens em 2012. Esse decréscimo iniciou-se no ano de 2003. Decréscimo de 2,11 vezes (menos 52,6%).

Relativamente à Cerivastatina, foi dispensada até ao ano 2002, altura em que foi retirada do mercado. Ainda assim, em 2000 foram consumidas 102.650 embalagens e 1 embalagem em 2002.

O gráfico 9 apresenta os diferentes graus de eficácia das estatinas.

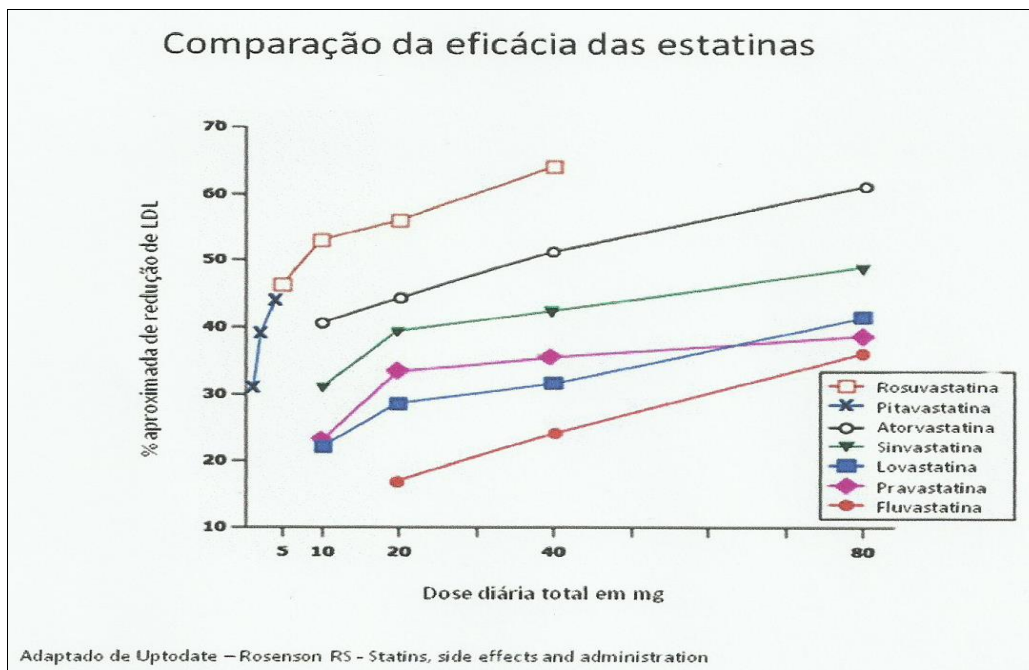


Gráfico 9: Comparação da eficácia das Estatinas.

Fonte: (DGS, 2011).

Da análise do gráfico retiramos que a Pitavastatina e a Rosuvastatina mesmo que administradas em doses reduzidas conseguem obter melhores resultados em termos de redução do LDL, sendo que a Pitavastatina só existe em doses até 4mg. A Rosuvastatina, para além de ser eficaz em dose de 10mg, também é a mais eficaz em doses maiores. Nas doses mais elevadas, entre as 40mg e as 80mg diárias, verificamos que a mais eficaz é a Atorvastatina.

A Rosuvastatina é a única que consegue reduções acima dos 60%.

Em termos de redução de LDL a menos eficaz é a Fluvastatina.

4. Conclusão

A principal causa de morte em Portugal continua a ser as doenças do aparelho circulatório, apesar da redução progressiva verificada nas últimas duas décadas.

Em 2000 registou-se uma taxa de 39% de óbitos por doenças do aparelho circulatório e em 2011 foi de 30%, o que significa um decréscimo de 9 pontos percentuais. Portanto, uma evolução bastante positiva. No período de 2000 a 2012, o decréscimo foi ainda mais acentuado, de 19,8% do número de óbitos por doenças do aparelho circulatório.

As situações clínicas mais relevantes que afectam o sistema circulatório são a DIC, o EAM, AVC e aterosclerose. Em todas estas situações clínicas houve um decréscimo do número de óbitos no período referido de 2002 a 2012. A DIC apresenta um decréscimo que equivale a menos 17,9%, o EAM equivale a menos 31,2%, o AVC equivale a menos 50,8% e a aterosclerose equivale a menos 34,1% de óbitos. A que apresentou um decréscimo mais acentuado foi o AVC a seguir a aterosclerose, o EAM e por último a DIC.

Os medicamentos antidislipidémicos encontram-se em segundo lugar no número de unidades dispensadas, sendo a substância activa mais utilizada a Sinvastatina.

Houve um acréscimo significativo do consumo de antidislipidémicos entre 2000 a 2012, um aumento de 402,4%, ou seja cerca de quatro vezes mais. As Estatinas atualmente comercializadas em Portugal são: Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina, Sinvastatina+Ezetimiba. Em 2001 a cerivastatina foi retirada do mercado pela incidência de casos de rabdomiólise.

O número de embalagens de Estatinas representou um aumento de 489% durante o período de 2000 a 2012. A sinvastatina é a estatina mais dispensada, o seu consumo teve um aumento de cerca de 10 vezes mais ou seja 1007%. A atorvastatina é a segunda mais dispensada com um aumento de 3.84 vezes ou seja 384%. A Rosuvastatina é a terceira com um aumento de 6,39 vezes ou seja 639%, embora tenha sido introduzida no mercado nos finais de 2003, o seu consumo aumentou substancialmente. A pravastatina é a quarta estatina dispensada com um aumento de 2,06 vezes ou seja 206%. A Pitavastatina é a quinta estatina mais dispensada, o seu consumo apresenta um aumento de 4,15 vezes ou seja 415%, embora só foi lançada no mercado nos finais

de 2010. A associação de sinvastatina+Ezetimiba é a sexta estatina mais dispensada com um aumento de 6,79 vezes ou seja 679%, embora esta associação foi introduzida no mercado em 2005, houve um aumento substancial. Quanto à Fluvastatina e à Lovastatina tiveram um decréscimo no consumo de 1,63 vezes (38,56%) e 2,11 vezes (52,6%) respectivamente. Este decréscimo começou no ano de 2004 e 2003 respectivamente. Este decréscimo pode estar relacionado com o facto de terem sido introduzidas novas Estatinas como a Rosuvastatina e a associação Sinvastatina+Ezetimiba.

Verificou-se que a Pitavastatina e a Rosuvastatina mesmo administradas em doses baixas conseguem obter os melhores resultados em termos de redução de LDL. A Atorvastatina é mais eficaz quando administrada em doses elevadas. A Rosuvastatina é a única que atinge reduções de LDL acima de 60%, enquanto a Fluvastatina é a menos eficaz.

As Estatinas de primeira geração incluem a Lovastatina, Pravastatina e a Fluvastatina. As de segunda geração são a Sinvastatina e Atorvastatina e as de terceira geração são a Rosuvastatina, Pitavastatina e Sinvastatina+Ezetimiba. Visualizando em termos de percentagem de aumento do consumo, verifica-se que as estatinas de terceira geração, que surgiram a partir de 2004, aumentaram significativamente. A Pitavastatina em dois anos teve um aumento de 415%. Embora a Sinvastatina que pertence à segunda geração encontra-se em primeiro com 1007% de aumento, mas esta desde 2000. A Sinvastatina é a única a ter medicamento genérico, em relação às de terceira geração. Está claro que as estatinas, que vão ter um consumo elevado, no futuro são as de terceira geração. Estas são consideradas mais seguras e mais bem toleradas.

O facto de as DCV terem diminuído o número de óbitos, está associado ao aumento do consumo de Estatinas, uma vez que têm efeito favorável na redução das causas de DCV. As Estatinas reduzem a incidência de DCV na prevenção primária e diminui o risco da sua recorrência na prevenção secundária.

Existe evidência clínica da existência de efeitos pleiotrópicos das Estatinas e do seu benefício clínico em diversas situações.

As estatinas representam um vasto leque de aspectos positivos, como a diminuição nos níveis de LDL bem como a diminuição acentuada do número de óbitos das DCV e os seus benéficos efeitos pleiotrópicos. No entanto também apresenta aspectos negativos em relação às reacções adversas.

A preocupação relativamente à segurança da Estatinas surgiu pela primeira vez com a revelação de miopatia e rabdomiólise com a utilização da Cerivastatina na qual foi retirada do mercado. Esta preocupação levantou muitas dúvidas em relação à segurança das estatinas e a longo dos anos tem vindo cada vez a surgir mais incertezas. Na Literatura tem surgido várias reacções adversas, mas em relação aos ensaios clínicos nos últimos cinco anos, não se tem verificado muitos problemas.

Alguns autores dizem que é necessário avaliar cuidadosamente o perfil hepático, sugerindo as provas de função hepática antes de iniciar as Estatinas, bem como 12 semanas depois do seu início. A Food and Drug Administration diz que a monitorização periódica da função hepática não parece ser eficaz na detecção ou prevenção da lesão hepática. É como a diabetes, alguns autores acham que podem aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus e o estudo de JUPITER mostrou que a ocorrência de diabetes é muito rara, se não houver uma condição de pré-diabetes. Existe associação entre a Rosuvastatina e o aumento de diabetes. Alguns autores referem que a estatina que deve ser utilizada se houver suspeita de miopatia é a Rosuvastatina ou a Pravastatina (Hidrofílicas). A Atorvastatina e a Rosuvastatina mostraram maior taxa de efeitos adversos musculares. E doses elevadas de estatina provoca mais efeitos adversos. O assunto das reacções adversas das estatinas ainda está pouco aprofundado, a relação das causas desses efeitos, será necessário efectuar uma investigação nesse campo.

Em suma, face aos dados actualmente existentes, o benefício da utilização das Estatina, em particular o seu impacto nas doenças do aparelho circulatório, tem superado o risco associado. Contudo, dado que estes medicamentos são largamente utilizados nos países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento, pensamos que haverá muito para ser investigado relativamente às reacções adversas das estatinas.

5. Referências bibliográficas

- Al Harbi SA., e. a. (2011). Association between statin therapy and outcomes in critically ill patients: a nested cohort study. *BMC Clinical Pharmacology*, 6, pp. 11-12.
- Alberton M., e. a. (2012). Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: na indirect comparison meta-analysis. *Monthly Journal of the Association of Physicians*, 105(2), pp. 145-157.
- Alfonso J. (2013). Papel de la Rosuvastatina en el Paciente com alto riesgo cardiovascular. *Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia*, 61(1), pp. 41-51.
- Armitage J., e. a. (2009). Effects of simvastatin 40mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clinical Pharmacology*, 9(6), pp.1-10. .
- Baek S.D., e. a. (2011). Fatal rhabdomyolysis in a patient with liver cirrhosis after switching from simvastatin to fluvastatin. *J Med Sci-coreano*, 26(12), pp. 1634-1637.
- Bellosta S. et al. (109(3) de 2004). Safety of Statins. Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *American Heart Association*, pp. pp: III-50 – III57.
- Braunwald, E. A. (2006). *Medicina Interna de Harrison*. Rio de Janeiro.: 16ª edição, Mc Graw Hill.
- Brunton, L. L. (2007). As Bases Farmacológicas da terapêutica. In R. W. Mahley, *Terapia Farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia* (pp. 837-855). Rio de Janeiro: 11th ed.Mc Graw Hill. pp. 837-863.
- Brunton, L. L. (2007). As Bases Farmacológicas da terapêutica. 11th ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill.
- BRUNTON, L. L., LAZO, J. S., & PARKER, K. L. (2007). Terapia Farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia. In G. & Gilman., *As bases farmacológicas da terapêutica* (pp. 837-863). Rio de Janeiro:: 11. ed. McGraw-Hill Interamericana do Brasil.
- Calza L., C. (2009). Long-term use of rosuvastatin: a critical risk benefit appraisal and comparison with other antihyperlipidemics. *Drug Healthcare and patient Safety*, 1, pp. 25-33.
- Campo, V., & Carvalho, I. (2007). Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Química Nova*, 30 (2), 425-430.
- Carneiro A. V. et al. (23(1) de 2004). A terapêutica com Estatinas na prevenção primária e secundária da doença coronária. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 23(1), pp: 95-122., pp. pp: 95-122.

- Carvalho e Silva, J. (2000). Colesterol Lípidos e Doença Vascular. Lisboa: Lidel.
- Chaitow, L. (2014). Muscle pain and use of statins drugs. *Journal of Bodywork and movement Therapies*, 18(2), pp. 149-150.
- Clayton B. D., S. Y. (2002). Fundamentos de Farmacologia. In C. B. N, *Medicamentos para tratamento das hiperlipidemias* (pp. pp. 283-290.). Loures: 12ª edição, Lusociência.
- Cortez-Dias N. et al. (32(12) de 2013). Caracterização do perfil lipídico nos utentes dos cuidados de saúde primários em Portugal. 32(12), pp: 987-996. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, pp. pp: 987-996.
- Cozzani E., e. a. (2009). A case of psoriasis worsened by atorvastatin. *Journal of Dermatological Case Reports*, 3(4), pp. 60-61. .
- Cruz, P. (2009). Dicionário de Farmácia. In P. Cruz, *Dicionário de Farmácia*. Ordem dos Farmacêuticos.
- Dale, K. M. (2007). Estatinas e Risco de Cancro – Uma Meta-Análise. *Journal of the American Medical Association*, 5(1), pp: 51-58.
- De Bruin JL., e. a. (2014). Statin therapy is associated with improved survival after endovascular and open aneurysm repair. . *Journal of Vascular Surgery*, 59(1), pp. 39-44.
- DGS, N. d.-G. (2011). *Abordagem terapêutica das dislipidemias*. Lisboa: Ministério da Saúde.
- Direcção-Geral da Saúde, (. (2013). *Portugal - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números – 2013*. Lisboa: Ministério da Saúde.
- Dormuth C. R., e. a. (2013). Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicentre, retrospective observational analysis of administrative databases. *British Medical Journal*, 18(346), pp.880.
- Elmore, R. G. (2010). Estatinas e cancro: o que sabemos e o que não sabemos. *Patient Care*. , 158 (15), pp: 25-30.
- Endo, A. (2010). A Historial perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy Série B Physical and Biological Sciences*, 86(5), 484-493.
- Ferreira, R. C. (2013). Via verde para a vida. *Teste saúde 102 abril/maio* (pp. 18-21). Disponível em URL: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/via-verde-para-a-vida.aspx>.
- Fonseca F. (2005). Farmacocinética das Estatinas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85(5), pp: 9-13.
- Fonseca F. A. H., I. M. (2012). Gestão de risco dos medicamentos – Segurança das Estatinas. *Revista de factores de risco*, 26(7), pp. 50-51. .

- Fonseca Khan F. Y. (2009). Rhabdomyolysis: a review of the literature. *The Netherlands Journal of Medicine*, 67(9), pp. 272-283.
- Forti N., D. J. (2008). Efeitos indesejáveis dos hipolipemiantes: Conduas na prática clínica. *Revista Associação Médica Brasileira*, 54(4), pp: 357-362.
- Gama M. P. R., e. a. (2005). Rabdomiólise devido ao uso de Estatina em altas doses. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 49(4), pp: 604-608.
- German J. et al. (2006). Lipoproteins: When size really matters. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 11(2-3), pp. 171-183.
- Guimarães S., M. D. (2006). Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas – Manual de farmacologia e farmacoterapia. In B. F, *Fármacos usados nas hiperlipoproteinemias* (pp. 472-480). Porto: 5ª edição, Porto editora.
- Hoffman K.B., e. a. (2012). A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendo adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One*, 7(8), pp. 42866 .
- Huan Y., e. a. (2014). Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(1), pp. 62-70. .
- INFARMED. IP. (2012). Prontuário Terapêutico – 11. In A. N. Saúde, *Prontuário Terapêutico* (p.).
- Izzo R., e. a. (2013). Primary prevention with statins and incidente diabetes in hypertensive patients at high cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(11), pp. 1101-1106. .
- Kaspar, L. D. (2006). *Harrison - Medicina Interna. 16ª edição, Mc Graw Hill, volume I, Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro: 16ª edição, Mc Graw Hill, volume I, Rio de Janeiro.
- La Guardia P. G., e. a. (2013). Protection of rat skeletal muscle fibers by either L-carnitine or coenzyme Q10 against statins toxicity mediated by mitochondrial reactive oxygen generation. *Frontiers in Physiology*, 15(4), pp.103.
- Laws P. E., e. a. (2004). The Role of Statins in Vascular Disease. *European Journal Vascular Endovascular*, 27(1), pp: 6-16. .
- Lopes, M. e. (2011). *Índice Nacional Terapêutico*. Lisboa: Tupam, 2º semestre, pp. 615-635.
- Magalhães M. E. C. (2005). Mecanismos de rabdomiólise com as Estatinas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85(5), pp. 42-44.
- Maji D., e. a. (2013). Safety of Statins. *Indian Journal of endocrinology and metabolism.*, 17(4), pp: 636-646. .

- Mathers CD, L. D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, p. 3(11):e442.
- Okeahialam B.N., I. I. (2012). Statin related memory dysfunction in a nigerian woman: a case report. *Current Drug Safety*, 7(1), pp. 33-34. .
- Onusko E. (2009). Estatinas e provas de função hepática elevadas: Qual é a preocupação? *Postgraduate Medicine* , 31(5), pp. 40-44. .
- Pasternak R. C., e. a. (2002). Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(3), pp:567-572.
- Prowle J.R., e. a. (2012). Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation. *Critical Care Medicine*, 40(6), pp. 1768-1776. .
- Quesada J. A.A. (2002). Actualización en farmacoterapia: la farmacología de las Estatinas. *Revista Costarricense Cardiologia*, 4(1), pp. 13-21.
- Ravi, S. e. (2012). Statins and Risk of New-Onset Diabetes Mellitus. *American Heart Association*, 126, pp.282-284.
- Reiner Z., e. a. (2013). Recomendações da ESC/EAS para a abordagem clínica das dislipidemias. *Revista Portuguesa Cardiologia*, 32(1), pp: 81 e1-81 e50.
- Rensen, P. e. (2001). Recombinant lipoproteins: lipoprotein-like lipid particles for drug targeting . *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, pp. 251-276.
- Ribeiro, A. S., & Dores, J. (2010). Efeitos pleiotrópicos das Estatinas – Qual é a evidência? *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 5(1), pp: 117-125.
- Rocha, C. (2012). Estatinas – Risco de início de Diabetes/Alterações do Metabolismo da Glucose. *Boletim de Farmacovigilância*, 4º trimestre, 16(4) .
- Saraiva, A. (2002). Dislipidemias primárias e classificação. In A. Galvão-Teles, *Dislipidemias em resumo: manual sobre dislipidemias* (pp. pp. 18-25). Lisboa: 1ª edição, Permanyer Portugal.
- Sardella G., e. a. (2013). Comparison of high reloading Rosuvastatin and Atorvastatin pretreatment in pacientes undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. *The Roma II trial. International Journal of Cardiology*, 168(4), pp. 3715-3720.
- Sattar N., e. a. (2010). Statins and risk of incidente diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.*, 375(9716), pp. 735-742. .
- Schachter, M. (2005). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: na update . *Fundamental e Clinical Pharmacology*, 19(1), pp: 117-125. .

- Seabra-Gomes, R. (2007). O paradigma da Estatinas: poderá a redução dos seus custos com o uso de genéricos traduzir-se em ganhos de saúde? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 28(5), pp: 497-501.
- Shitara Y., S. Y. (2006). Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporte and metabolic enzyme functions. *Pharmacology and Therapeutics*, 112(1), pp. 71-105.
- Silva P. M. (2010). Terapêutica redutora intensiva do colesterol: a certeza da segurança. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29(9), pp. 1405-1418.
- Siqueira M. E. M., e. a. (2008). Insuficiência renal aguda e rabdomiólise induzida pelo uso de estatina-Relato de caso. *Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 6, pp. 273-275. .
- Soca, P. (2009). Dyslipidemias. *ACIMED*, pp. 20(6), pp. 265-273.
- Staffa J. A., e. a. (2002). Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *The new england journal of medicine*, 346, pp. 539-540.
- Steinberg, D. (2006). Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis – Na interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. *Journal of Lipid Research*, 47(7), pp. 1339-13.
- Stossel, T. P. (2008). The Discovery of Statins. *Cell*, 134(6), 903-905 .
- Thompson M. L. (2007). The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(23), pp. 2231-2237.
- Tobert, J. (2003). Lovastatin and Beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature Reviews drug discovery*, 2(7), pp. 517-526.
- Vaquero M. P., e. a. (2010). Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutrición Hospitalaria*, 25(2): 193-206.
- WHO a), W. H. (2011). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Disponível em: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
- WHO, W. H. (2011). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva. Disponível em: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
- Wierzbicki A. S., e. a. (2003). The Lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacology and Therapeutics*, 99(1), pp. 95-112. .

Anexos

Anexo 1 – Ensaios clínicos nos quais foram observados efeitos pleiotrópicos das Estatinas.

Efeito	Ensaio Clínico	Metodologia	Resultado
Anti-inflamatório	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering ²⁰ (MIRACL) Schwartz et al, 2001	n=2 402 – Prevenção Secundária – 24 semanas Atorvastatina 80 mg/dia vs. placebo	↓↓ PCR (p<0,001) - ↓ 86% em EAM - ↓ 71% Angina instável - ↓ 60% LDL - ↓ 37% triglicéridos
	Pravastatin Inflammation CRP Evaluation ²¹ (PRINCE) Albert et al, 2001	n ₁ =1702 – Prevenção Primária – 24 semanas n ₂ =1182 – Prevenção Secundária – 12 semanas Pravastatina 40mg/dia vs placebo	n ₁ : ↓16,9% PCR (p<0,001) n ₂ : ↓14,7% PCR (p<0,001) Ø associação entre os níveis basais de PCR e de LDL
	Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis Progression ²² (ASAP) Van Wissen et al, 2002	n=325 com hipercolesterolemia familiar – 2 anos Atorvastatina 80 mg/dia vs. Simvastatina 40mg/dia	↓↓ PCR (p<0,02) - ↓ 34% Atorvastatina - ↓ 9% Simvastatina ↓↓ Espessura da intima-média carotídea - ↓ 40,1% Atorvastatina - ↓ 19,7% Simvastatina
	Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention Study ²³ (DALI) Van de Ree et al, 2003	n=133 diabéticos tipo 2 sem DCV – 30 semanas Atorvastatina 10 mg vs. 80 mg/dia	10mg – ↓ 15% PCR (p=0,012) 80mg – ↓ 47% PCR (p<0,001)
Anti-coagulante	Atorvastatin and thrombogenicity of the carotid atherosclerotic plaque ²⁴ (ATROCAP) Cortellaro et al, 2002	n=59 com estenose carotídea bilateral elegíveis para endarterectomia em 2 passos – 5 meses Atorvastatina 20 mg/dia vs. placebo	↓↓ Atorvastatina (p<0,02) na placa de ateroma de: - Macrófagos - Antígeno e actividade do factor tecidual → ↓ Fenótipo inflam./trombogénico das placas ateroma
Placa arterio-sclerótica	Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering ²⁵ (REVERSAL) Nissen, 2004	n ₁ =654 com doença coronária sintomática e estenose ≥ 20% na angiografia coronária – 18 meses Pravastatina 40mg/dia vs Atorvastatina 80mg/dia	↓↓ LDL (p<0,001) -25,2% Pravastatina -46,3% Atorvastatina Volume do ateroma (p=0,02) - ↑ 2,7% Pravastatina - ↓ 0,4% Atorvastatina ↓↓ PCR (p<0,001) -5,2% Pravastatina -36,4% Atorvastatina
Neovascularização miocárdica	Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease ²⁶ Vasa M et al, 2001	n=15 com doença coronária – 4 semanas Atorvastatina 40 mg/dia	↑ Células endoteliais progenitoras derivadas da medula óssea vermelha (p<0,05) - 1,5x após 1 semana - 3x após 4 semanas
Anti-osteoporótico	Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial ¹³ Bone HG et al, 2007	n= 626 Mulheres pós-menopausa com dislipidemia – 1 ano Atorvastatina 10, 20, 40, ou 80 mg/dia vs placebo	Não houve diferença significativa na densidade mineral óssea entre os grupos com atorvastatina ou placebo, independentemente dos efeitos anti-dislipidémicos
Síndrome do Ovário Policístico	The Effect os Atorvastatin in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Study ²⁷ Sathyapalan T et al, 2008	n=40 com SOP e hiperandrogenemia – 12 semanas Atorvastatina 20mg/dia vs placebo	↓ Colesterol total (p<0,01) ↓ LDL (p<0,01) ↓ Triglicéridos (p<0,01) ↓ PCR (p=0,04) ↓ Testosterona (p<0,01) ↓ Resistência à insulina

Legenda: n – amostra; ↓ – diminuição; ↑ – aumento; PCR – proteína C reactiva; EAM – enfarte agudo do miocárdio; Ø – ausência; DCV – doença ca SOP – síndrome do ovário poliquístico.

Adaptado de (Ribeiro & Dores, 2010).

Anexo 2 - Evolução do número de óbitos do aparelho circulatório.

Ano	Número de óbitos por causas de morte
2000	40994
2001	40743
2002	41010
2003	41038
2004	37118
2005	36723
2006	32993
2007	34255
2008	33811
2009	33472
2010	33780
2011	31670
2012	32859

Anexo 3 - Evolução do número de óbitos da doença isquêmica do coração.

Ano	Número de óbitos
2002	2698
2003	2676
2004	2599
2005	2539
2006	2179
2007	2527
2008	2505
2009	2430
2010	2348
2011	2184
2012	2215

Anexo 4 - Evolução do número de óbitos do enfarte agudo do miocárdio.

Ano	Número de óbitos
2002	6709
2003	6813
2004	6165
2005	6002
2006	5486
2007	5464
2008	5186
2009	4968
2010	4973
2011	4625
2012	4614

Anexo 5 - Evolução do número de óbitos do acidente vascular cerebral.

Ano	Número de óbitos
2002	12573
2003	12033
2004	10259
2005	10010
2006	8400
2007	7889
2008	7524
2009	7228
2010	6913
2011	6335
2012	6191

Anexo 6 - Evolução do número de óbitos da aterosclerose.

Ano	Número de óbitos
2002	1473
2003	1576
2004	1361
2005	1393
2006	1332
2007	1227
2008	1213
2009	1193
2010	1126
2011	1011
2012	971

Anexo 7 - Consumo de antidiispidémicos em ambulatório, no âmbito do Serviço Nacional de Saúde.

Ano	Número de Embalagens
2000	2.181.970
2001	2.591.770
2002	3.018.444
2003	3.458.661
2004	4.210.397
2005	4.814.023
2006	5.242.444
2007	5.489.545
2008	5.923.584
2009	6.751.701
2010	7.603.505
2011	7.979.306
2012	8.780.504

Anexo 8 – Consumo anual de estatinas, em número de embalagens, em ambulatório, no Serviço Nacional de Saúde.

DCI	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Atorvastatina	328.782	466.814	563.778	584.818	703.690	778.436	818.039	842.300	693463	694.185	708.269	902.843	1.262.997
Cerivastatina	102.650	146.237	1										
Fluvastatina	309.986	347.559	483.875	510.060	500.239	476.367	451.197	289.316	276227	259.322	243.450	213.072	190.441
Lovastatina	185.381	225.985	266.860	264.998	212.846	171.282	160.738	144.866	132086	128.550	123.733	103.515	87.809
Pitavastatina												102.115	424.374
Pravastatina	290.005	381.516	461.174	461.672	495.548	496.378	508.222	495.104	490862	525.282	564.897	596.636	600.223
Rosuvastatina					179.403	290.586	362.072	470.375	680393	913.081	1.091.430	1.183.677	1.147.377
Sinvastatina	354.066	423.076	662.966	1.059.777	1.454.211	1.787.970	1.961.484	2.144.523	2436188	2.941.467	3.522.044	3.440.703	3.566.539
Sinvastatina+Ezetimiba						60.103	209.854	304.361	345644	348.580	357.783	384.776	408.010
Total das Estatinas	1.570.870	1.991.187	2.438.654	2.881.325	3.545.937	4.061.122	4.471.606	4.690.845	5.054.863	5.810.467	6.611.606	6.927.337	7.687.770

